FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1970

THESE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Jacques BATTAIS
Né le 14 août 1944 à ANGERS (Maine-et-Loire)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE : . . . . . .

DONNEES ACTUELLES SUR LA THERAPEUTIQUE DES SYNDROMES POLYURODIPSIQUES DANS LEURS DIVERSES FORMES EVOLUTIVES

Etude pratiquée à partir de 43 observations du Service de Monsieur le Professeur Gilbert DREYFUS

Président : M. Gilbert DREYFUS, Professeur

EDITIONS A. G. E. M. P. 40 RUE PASCAL PARIS

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549218_0015

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1970

THESE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Jacques BATTAIS
Né le 14 août 1944 à ANGERS (Maine-et-Loire)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE : . . . . . .

DONNEES ACTUELLES SUR LA THERAPEUTIQUE DES SYNDROMES POLYURODIPSIQUES DANS LEURS DIVERSES FORMES EVOLUTIVES

Etude pratiquée à partir de 43 observations du Service de Monsieur le Professeur Gilbert DREYFUS

Président : M. Gilbert DREYFUS, Professeur

EDITIONS A. G. E. M. P. 40 RUE PASCAL PARIS

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A Monsieur le Professeur GILBERT-DREYFUS

- Titulaire de la Chaire de Clinique Endocrinologique
- Médecin des Hôpitaux
- Commandeur de la Légion d'Honneur

Qui nous a honoré de sa confiance
En acceptant la présidence de
notre thèse
Nous le prions de trouver ici l'expression
de notre profonde gratitude
pour l'enseignement qu'il nous a prodigué
à l'Hôpital de la PITIE.

A Monsieur le Professeur GILBERT-DREYFUS

. Titulaire de la Chaire de Clinique Endocrinologique

. Médecin des Hôpitaux

. Commandeur de la Légion d'Honneur

Qui nous a honoré de sa confiance

En acceptant la présidence de

notre thèse

Nous le prions de trouver ici l'expression

de notre profonde gratitude

pour l'enseignement qu'il nous a prodigué

A l'Hôpital de la PITIE.

A Madame DELZANT

Médecin des Hôpitaux

Maître de Conférences Agrégé à la Faculté

Qui nous a réservé un accueil bienveillant,
Qui nous a conseillé et guidé patiemment
pour la réalisation de ce travail
et dont nous avons pu apprécier le constant
et sincère désir d'enseigner ses connaissances.

Avec notre respectueuse reconnaissance.

A Madame DELZANT

Médecin des Hôpitaux

Maître de Conférences Agrégé à la Faculté

Qui nous a réservé un accueil bienveillant,

Qui nous a conseillé et guidé patiemment

pour la réalisation de ce travail

et dont nous avons pu apprécier la constant

et sincère désir d'enseigner ses connaissances.

Avec notre respectueuse reconnaissance.

Au Professeur BRICAIRE.

En remerciement de son meilleur accueil.

A Madame MODIGLIANI.

Chef de Clinique-Assistante.

Avec qui nous avons toujours agréablement travaillé et qui nous a beaucoup appris.

A tous nos Maîtres.

- De Paris et spécialement à ceux qui nous enseignent l'Endocrinologie.

- Du Centre Hospitalier de Troyes.

Au Professeur BOUCLIER.

En remerciement de son meilleur accueil.

A Madame MODIGLIANI.

Chef de Clinique-Assistante.

Avec qui nous avons toujours agréablement
travaillé et qui nous a beaucoup appris.

A tous nos Maîtres.

- De Paris et spécialement à ceux qui
nous enseignent l'Endocrinologie.

- Du Centre Hospitalier de Troyes.

" Ceux-là me comprennent, qui peuvent dire avec moi
"Hébert était dans ma vie, et il n'y est plus".
Ceux-là sentent l'irréparable. Ils restent seuls
en face d'eux-mêmes et de la vie : à jamais mutilés".

In Memoriam - Roger MARTIN DU GARD

A "ceux-là" et à la mémoire de ma mère

Suzanne BECLARD

je dédie ce travail.

P L A N

- Introduction
- Historique
- Définition
- Physiopathologie
- Schéma d'investigations d'une polyurodipsie
- Présentation de 43 observations
- La classification classique des syndromes polyurodipsiques
- Discussion de la classification
- Exposé des diverses thérapeutiques actuelles et de leurs mécanismes d'action
- Analyse des traitements
- Propositions personnelles et conduite à tenir
- Conclusions
- Bibliographie

INTRODUCTION

Les syndromes polyurodipsiques forment une entité clinique apparemment simple, mais peuvent en fait être l'expression d'un grand nombre de manifestations pathologiques d'étiologies très diverses.

Le problème est dominé par la notion du diabète insipide idiopathique et de ses difficultés diagnostiques avec le diabète insipide iatiogène ou "induit" des potomanes. C'est dire d'emblée l'importance de la thérapeutique qui doit s'appliquer, d'une part à apporter le plus grand confort au malade, et d'autre part ne pas compromettre son avenir.

La thérapeutique doit reposer sur <u>des notions cliniques</u> :

Place du syndrome dans un cadre nosologique ou étiologique

sur <u>des notions physiologiques</u> :

(rôle de l'H.A.D., physiologie de l'H.A.D., pouvoir concentrateur du rein).

Notre propos est donc ici d'envisager les diverses possibilités thérapeutiques offertes et les critères sur lesquels reposera le choix de l'une ou l'autre, suivant l'aspect clinique et étiologique.

HISTORIQUE

En 1674, Thomas WILLIS isole le diabète insipide du diabète sucré.

La description clinique en est donnée par LANCEREAUX, TROUSSEAU et dans la Thèse de LACOMBE en 1841.

On discute alors pendant longtemps pour savoir s'il s'agit primitivement d'un trouble des fonctions urinaires ou d'un dérèglement de la soif. Pendant une longue période, la polyurie insipide est considérée comme une névrose pour n'être rattachée aux syndromes hypophysaires que depuis le début du siècle.

En 1905, ACHARD distingue la POTOMANIE, besoin permanent qu'éprouvent certains sujets au psychisme souvent anormal, de boire un liquide quelconque, le plus souvent de l'eau, en grande abondance.

Puis, CHARCOT et POTAIN décrivent l'existence de lésions cérébrales au cours du diabète insipide.

Enfin, on entre dans l'ère expérimentale avec la reproduction du diabète insipide par CUSHING : il obtient un diabète insipide au cours de l'hypophysectomie pratiquée par voie latérale; mais, ce n'est une technique valable que dans la mesure où l'infundibulotuber est lésé, puisque au cours de l'hypophysectomie par voie palatine (CAMUS et ROUSSY) qui ne traumatise pas l'infundibulotuber, on n'obtient que très inconstamment la polyurie définitive du diabète insipide. Ces mêmes auteurs montrent alors que des lésions isolées de l'infundibulotuber entraînent un authentique diabète insipide.

En 1938, RANSON, grâce à la stéréotaxie, complète ces résultats en réalisant des lésions précises et limitées à l'hypothalamus, amenant donc à reporter la secrétion de l'hormone à l'hypothalamus plutôt qu'à l'hypophyse.

Quant à l'hormone elle-même, elle est découverte en 1912 par FARINI à partir d'extraits hypophysaires.

En 1953, du VIGNEAUD isole l'hormone et en fait la synthèse en 1958.

La physiologie de l'hormone a été étudiée par VERNEY et HARRIS.

D E F I N I T I O N

Il est habituel de parler de polyurie lorsque le volume quotidien des urines dépasse trois litres.

I - LA POLYURIE PRIMITIVE peut résulter de trois mécanismes dont les deux premiers sortent du cadre de notre sujet :

a) une polyurie osmotique (dont l'exemple le plus courant est celle du diabète sucré)

b) une polyurie par tubulopathie correspondant à un défaut de réponse du T.C.D. à l'H.A.D. par néphropathie organique ou fonctionnelle (déficit potassique ou hypercalcémie) ou dans le diabète insipide néphrogénique héréditaire.

c) une polyurie par diminution ou absence de vaso-pressine, réalisant un diabète insipide qui peut se définir par l'émission d'urines abondantes, pâles, claires, de faible densité (inférieure à 1005), d'une concentration de l'ordre de 50 à 200 m osmo/1, non réductible par la suppression des boissons, entraînant une polydipsie compensatrice et s'accompagnant d'une clearance de l'eau libre positive (CFH20).

La clearance osmolaire est obtenue par le rapport : $C = \frac{U \times V}{P}$

où U = concentration urinaire

V = le volume urinaire par minute = débit

P = concentration plasmatique

$CFH20 = V - \frac{U \times V}{P} = V \left(I - \frac{U}{P}\right)$

La clearance de l'eau libre exprimée en ml/mn est positive toutes les fois que l'osmolarité urinaire est inférieure à l'osmolarité plasmatique, c'est-à-dire lorsque l'excrétion de l'eau est supérieure à celle que requièrent les électrolytes.

II - Enfin, la POLYDIPSIE PEUT ETRE LE FACTEUR PRIMITIF : il s'agit alors d'une Potomanie ou d'une lésion du Centre de la soif, entraînant une polyurie. Mais, la polydipsie peut être cause de la mise au repos de la secrétion hormonale d'H.A.D., ayant pour résultat un diabète insipide induit.

PHYSIOPATHOLOGIE

I - L'H.A.D. est secrétée par les noyaux hypothalamiques supra-optiques et para-ventriculaires. Elle chemine ensuite le long du faisceau supra-optico-post-hypophysaire pour être mise en réserve au niveau du lobe postérieur. Elle est ensuite libérée dans la circulation générale en fonction des besoins.

L'H.A.D. a été extraite des noyaux hypothalamiques à des concentrations nettement plus élevées que celles trouvées dans le reste du système nerveux. Les cellules de ces noyaux contiennent des granules denses qui ont pu être identifiés par diverses techniques de coloration chimique. Ce produit de neuro-secrétion a également été retrouvé le long du tractus neuro-hypophysaire et dans le lobe postérieur de l'hypophyse, et cela en des concentrations semblables à celles de l'H.A.D. et est considéré comme une forme de stockage ou de transport de cette hormone et de l'ocytocine complexées à une protéine transporteuse.

Des études portant sur une série de rats porteurs de diabète insipide héréditaire montrèrent un manque d'Arginine vasopressive dans leur hypothalamus et une pauvreté, ou une absence, de produit de neuro-secrétion dans leur hypothalamus, leur tige neuro-hypophysaire et leur post-hypophyse. SACHS a montré que l'hypothalamus du Cochon d'Inde peut incorporer de la cystine marquée ou de la tyrosine dans de la vasopressine in vitro, mais que la tige infundibulaire ou la post-hypophyse en sont incapables. La vitesse d'incorporation de la cystine marquée dans la vasopressine augmente lorsque le Cochon d'Inde a été privé d'eau dans une phase antérieure.

Le transport de l'hormone de l'hypothalamus à la post-hypophyse est assuré par l'intermédiaire du tractus neuro-hypophysaire. Après section ou compression de la tige pituitaire chez des vertébrés, le produit de neuro-secrétion s'accumule dans la tige du côté hypothalamique des axones interrompus, suggérant que les granules migrent le long des axones. Le mouvement vers la partie distale des axones a pu être observé dans des cultures de tissu in vitro.

Donc, des lésions de ces régions hypothalamiques vont déterminer un diabète insipide. Par contre, une lésion isolée de la post-hypophyse ne détermine que rarement la polyurie définitive du diabète insipide.

Les faits sont confirmés par les études anatomo-pathologiques (encore rares) telles celles que rapporte DELAPORTE dans sa Thèse. Les 8 nouveaux cas qu'il décrit étaient tous porteurs de lésions hypothalamiques, et jamais il ne retrouva de lésion isolée de la post-hypophyse. Les études de CAMUS et ROUSSY, et surtout de RANSON grâce à la stéréotaxie (déjà cités dans l'Historique) apportèrent dans ce domaine des éléments nouveaux de la plus haute importance. En fait, l'intégrité de la portion supérieure de la tige pituitaire est souvent suffisante pour empêcher l'apparition d'un diabète insipide.

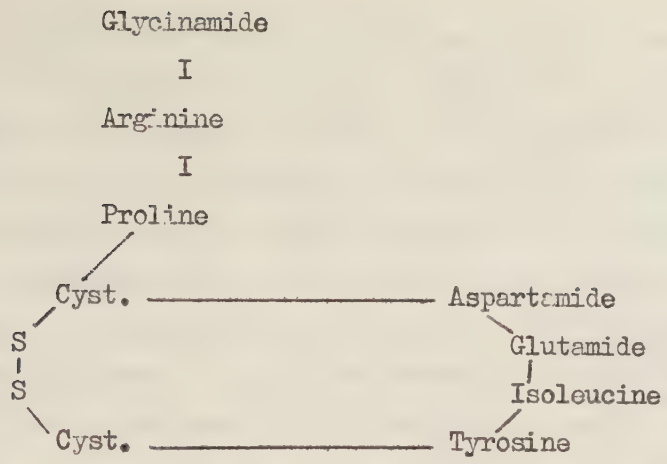
RANDALL écrit en 1962 : "Quelques fibres nerveuses venant des noyaux para-ventriculaires et supra-optiques se terminent dans l'éminence médiane et à la partie supérieure de la tige, pouvant suppléer apparemment à la fonction du lobe postérieur s'il est enlevé".

BIOCHIMIE DE L'H.A.D.

Trois substances actives ont été isolées dans le neuro-secrétat hypothalamohypophysaire :

- la Protéine de VAN DYKE
- l'ocytocine
- la vasopressine

La protéine de VAN DYKE, d'un poids moléculaire de 30.000, possède des propriétés ocytociques et antidiurétiques; elle serait composée d'un complexe de Neurophysine (protéine inerte), d'ocytocine et d'H.A.D. La neurophysine serait une protéine vectrice capable de lier l'ocytocine et la vasopressine en un complexe non dialysable, alors que les hormones elles-mêmes sont des polypeptides dialysables, comme l'a montré du VIGNEAUD. Cet auteur a isolé l'H.A.D. et l'a synthétisée en 1958. C'est un polypeptide constitué de 8 Acides Aminés, comportant un pont disulfure. Chez l'homme, elle est représentée par l'Arginine Vasopressine (P.M. : I.IOO)



L'état actuel des connaissances à ce sujet ne permet pas de savoir si l'H.A.D. est secrétée liée à une protéine ou sous une forme libre.

Sa destruction se fait au niveau du foie et du rein par un mécanisme encore obscur. Sa demi vie est de 10 à 20 minutes.

MECANISMES D'ACTION

SMITH a établi que l'H.A.D. agit directement sur le rein, sans l'intervention d'organes intermédiaires.

USSING a démontré sur la peau de grenouille que les extraits post-hypophysaires augmentent la vitesse des mouvements de l'eau au travers des membranes isolées de la peau, en réponse à des gradients de pression osmotique. Il expliquait ce phénomène par une augmentation de la taille des pores. Ceci conduisit à une explication du même ordre quant à la perméabilité des cellules épithéliales des tubules rénaux au flux de l'eau. SAWYER montra chez des grenouilles que l'action de l'H.A.D. sur la réduction de la diurèse était indépendante d'éventuels changements de la filtration glomérulaire. Les hypothèses de GINETZINSKY tentant d'appliquer l'action de l'H.A.D. par l'intermédiaire d'une augmentation de l'hyaluronidase ont été testées expérimentalement par ROSENFELD qui trouva en effet une réduction dela diurèse avec des injections intra-veineuses de 150.000 unités d'hyaluronidase. Mais, ces manifestations étaient précédées d'une diminution de la pression sanguine et d'une diminution de la filtration glomérulaire et du flux sanguin rénal, qui peuvent expliquer à elles seules l'anti-diurèse et l'hyper-osmolarité urinaire.

Il faut donc chercher ailleurs le mécanisme d'action de l'H.A.D.

En fait, la réduction du volume urinaire par l'H.A.D. est attribuée par ORLOFF et HANDLER à l'augmentation de la perméabilité des portions distales du néphron à l'eau allant de la lumière tubulaire à l'interstitium environnant, dû à l'élargissement des pores de l'épithélium tubulaire. Ils pensent que cette action se fait par l'intermédiaire de l'A.M.P. cyclique dont l'addition à la vessie de crapaud augmente la perméabilité de l'eau d'une manière semblable à celle produite par l'H.A.D. De plus, la théophylline qui interfère avec la dégradation de l'A.M.P. cyclique imite également l'H.A.D. Ces observations amenèrent à penser que la vasopressine stimule la production d'A.M.P. cyclique à partir de l'A.T.P. dans les tissus réceptifs, et l'augmentation de la perméabilité des membranes est attribuée à l'action de l'A.M.P. cyclique.

Il faut signaler que l'A.D.H. possède des actions extra-rénales

- réduction des secrétions salivaires
- action sur la secrétion pancréatique
- diminution de la réabsorption intestinale de l'eau et du sodium
- diminution des sueurs
- augmentation de la secrétion d'A.C.T.H.
- contraction des muscles lisses
- propriétés vaso-constrictives.

LA REGULATION DE LA SECRETION HORMONALE DEPEND DE PLUSIEURS FACTEURS

I - LES FACTEURS OSMOTIQUES : L'administration des solutés hypertoniques, ou la déshydratation, favorisent la secrétion d'H.A.D. Les osmo-récepteurs ont été localisés au niveau des noyaux supra-optiques et para-ventriculaires. C'est ce facteur qui est utilisé dans le diagnostic du Diabète Insipide dans l'épreuve de CARTER et ROBINS.

C'est VERNEY qui le premier a montré la modulation de l'activité neuro-hypophysaire par les variations de tonicité plasmatique, et ce de façon telle que les diurèses ou antidiurèses ainsi induites restaurent le rapport eau/électrolytes à son taux initial. Les osmorécepteurs du diencéphale ont une localisation précise encore fort mal connue. On ne sait s'il s'agit de terminaisons sensibles au sein des parois vasculaires ou s'il existe une différenciation des noyaux di-encéphaliques secréteurs qui leur donnerait la possibilité d'adapter leur fonctionnement suivant les états locaux d'hyperhydratation ou de déshydratation, eux-mêmes dépendants des variations de tonicité plasmatique. Cet arc réflexe osmo-neuro-hormonal est d'une très grande sensibilité.

Une modification de pression osmotique de 1% produit une variation d'excrétion de 1000 %. L'antidiurèse apparaît en une minute. La polyurie est par contre plus longue à se manifester (5 à 40 minutes). Ce dernier fait peut s'expliquer par la persistance d'A.D.H. non encore inactivée au niveau du foie.

2 - LES FACTEURS VOLUMETRIQUES : L'augmentation ou la diminution du volume plasmatique entraîne une diminution ou une augmentation de la secrétion d'hormone. Contrairement à ce qui était admis jusqu'ici, il est maintenant prouvé que la neurosecrétion est mise en jeu en cas de diminution de la volémie, même en cas d'hypotonie plasmatique.

Certaines parois vasculaires, situées au niveau de l'oreillette gauche et de la portion intra-péricardique des veines pulmonaires se montrent sensibles à leur état de tension, ce sont les tenso-récepteurs. Ceux-ci transmettent les informations reçues au complexe neuro-post-hypophysaire par voie vagale.

3 - LES FACTEURS PHARMACODYNAMIQUES : L'acétylcholine, la morphine, les barbituriques, la nicotine augmentent cette secrétion; l'alcool la diminue.

4 - LES FACTEURS THERMIQUES : Le froid augmente la diurèse, la chaleur la diminue.

5 - LES FACTEURS NEURO-PSYCHIQUES

Il est impossible d'envisager le problème des polyurodipsies sans parler de la MISE EN JEU DE LA SOIF :

Toute polyurie, quel qu'en soit le mécanisme, est susceptible d'entraîner une déshydratation extra-cellulaire avec hyper-osmolarité. Il en résulte un transfert d'eau du compartiment intra-cellulaire vers le compartiment extra-cellulaire. La déshydra--ation intra-cellulaire ainsi induite est le stimulus fondamental de la soif.

Ce phénomène provoque une sècheressé de la bouche (par réduction du débit salivaire). Par ailleurs, il semble que dans le mécanisme de la satiété la partie haute du tube digestif ait une importance fondamentale, des messages en partiraient informant les structures régulatrices centrales du volume ingéré. Ces messages ne porteraient pas uniquement sur le volume de liquide absorbé mais sur sa composition par l'intermédiaire des fibres gustatives.

Par ailleurs, la distension gastrique jouerait également un rôle dans l'inhibition de la soif par excitation des pneumogastriques. Mais, en fait, ces mécanismes purement locaux ne sont ni indispensables ni suffisants pour expliquer la régulation de la soif adaptée aux besoins de l'organisme, ils n'ont qu'un effet très transitoire. Le passage de l'eau dans la circulation et la restauration d'un équilibre hydro-électrolytique normal permet seul d'obtenir une sédation durable de la soif.

REGULATION DU CENTRE DE LA SOIF

Des injection de sérum salé hypertonique intra-hypathalamiques, dans la partie médiane, chez des chiens, provoquent l'absorption d'importantes quantités d'eau (expériences d'ANDERSON N).

Des expériences d'électro-stimulation d'aires hypothalamiques plus précises ont permis de faire apparaître le même résultat, la polydipsie apparaissant dans un délai de 5 secondes après le début de la stimulation et cessant avec le stimulus. L'aire intéressée s'étend de l'hypothalamus dorsal à l'hypothalamus ventral, ayant son pôle antérieur au niveau d'une section transversale au travers de la commissure antérieure et atteignant postérieurement le tractus de VICQ d'AZYR.

GROSSMAN réalisa plus tard des expériences de stimulation neuro-chimique chez le rat : l'introduction d'acétylcholine dans l'hypothalamus latéral entraîne rapidement des ingestions liquidiennes, alors que l'adrénaline détermine l'ingestion d'aliments.

La région latérale de l'hypothalamus joue donc un rôle fondamental dans la régulation de la soif, contenant soit les osmo-récepteurs de la soif, soit des formations capables d'intégrer des messages venant de ces osmo-récepteurs.

Remarquons qu'il existe des inter-relations étroites entre, d'une part la soif et la faim, et d'autre part la soif et la régulation thermique.

Il est également intéressant de noter que l'A.D.H. possède par elle-même la propriété d'atténuer directement la sensation de soif avant qu'elle ait eu le temps d'agir sur la diurèse.

La proximité des centres de la soif et anti-diurétique et leurs réponses aux mêmes stimuli indiquent leurs étroites inter-relations. Existe-t-il deux centres séparés ou seulement un seul avec des connections nerveuses dont la stimulation peut donner des réponses séparées ? C'est un problème qui reste encore irrésolu.

II - LE REIN

Il existe au niveau du rein une vascularisation favorisant certains territoires.

Les néphrons situés à la partie interne de la médullaire sont des néphrons de concentration (vascularisés par les vasa recta) dont la portion fine de l'anse de Henlé descend très loin dans la médullaire.

Les néphrons situés dans la partie externe au contraire, sont des néphrons de dilution dont l'anse de Henlé est courte.

Chaque fois qu'il y a réduction du flux artériel, il y a réduction du flux cortical d'où shuntage des néphrons de dilution et mise en jeu des néphrons de concentration.

Au contraire, lorsqu'on accélère le débit cardiaque, il y a mise hors circuit de la zone de concentration au profit de la zone de dilution.

La présence d'A.D.H. serait nécessaire pour que la mise en jeu des néphrons de concentration puisse se faire.

Mécanisme tubulaire :

L'ultrafiltrat qui passe à travers la membrane glomérulaire est iso-osmotique au plasma et au liquide interstitiel cortical. La plus grande partie du filtrat est réabsorbée d'une manière passive (85%), accompagnant la réabsorption active du sodium alors que le filtrat passe dans le tube proximal. Puisque l'épithélium du tubule proximal possède une grande perméabilité à l'eau, celle-ci sort de la lumière tubulaire avec le sodium réabsorbé, de manière à ce que l'urine intra-luminaire reste iso-osmotique au plasma.

Comme le filtrat progresse dans la partie descendante de l'anse de Henlé, il arrive dans la partie hypertonique de la médullaire et devient de plus en plus concentré au fur et à mesure que l'eau sort de la lumière tubulaire. Ce processus de concentration croissante de la médullaire et du contenu tubulaire se poursuit jusqu'au sommet de l'anse. Comme le filtrat commence à remonter la portion ascendante, sa concentration tombe progressivement en-dessous de celle de la médullaire, résultat d'une sortie du sodium du tube vers l'interstitium médullaire, sans mouvement d'eau associé. Cette sortie de sodium représente l'origine de l'hypertonie de la médullaire et est cause de l'hypotonie de l'urine entrant dans

le tube contourné distal. Puis, l'eau est réabsorbée au niveau du tube contourné distal et dans le tube collecteur; et c'est à ce niveau qu'agit l'H.A.D.

Trois systèmes agissent en fait sur cette excrétion rénale de l'eau et du sel :

1 - l'H.A.D.

2 - le système Rénine-Angiotensine-Aldostérone

3 - le troisième facteur natriurétique dont la nature est totalement inconnue et dont on ne peut dire à proprement parler qu'il s'agit d'un facteur hormonal. Les expériences de circulation croisée réalisées à ce point de vue ont donné des résultats très variables suivant les auteurs.

SCHEMA D'INVESTIGATION D'UN SYNDROME POLYURODIPSIQUE

Les investigations doivent être pratiquées dans un ordre précis.

1 - L'Epreuve de Restriction Hydrique : va dela suppression totale pendant un temps court (inférieurà 8 heures), à la simple réduction (1 litre par jour). L'isolement doit être complet et la surveillance très attentive par le pouls, la tension artérielle, les pesées et la clinique, car cette épreuve est dangereuse. En cas de déficit en H.A.D., une déshydratation globale s'installe rapidement tandis que la polyurie persiste avec une densité basse. Chez le potomane,récent, la diurèse se réduit et les urines se concentrent.

2 - Test de CARTER et ROBBINS : 1500 cm^3 sont administrés en une heure pour obtenir une diurèse maximale. Dès que le débit de 5ml/mn est atteint, il sera perfusé en 45 minutes 750 ml de soluté hypertonique de NaCl à 25%. S'il existe une absence de secrétion d'A.D.H., la diurèse reste inchangée. De même, s'il existe une diminution de la sensibilité des osmo-récepteurs. Des accidents de déshydratation intracellulaire liée à l'apport sodé ont pu être observés, d'où la nécessité d'une surveillance attentive. Chez le potomane récent, la diurèse diminue de plus de 70% et la densité urinaire augmente.

3 - Epreuve couplée d'eau et d'eau salée (test de DECOURT) : En l'espace d'une demi-heure, le sujet à jeûn absobe 600 cm^3 d'eau pure. On collecte les urines toutes les demi-heures pendant 2 heures 30 et l'on note volume, densité et teneur en NaCl. Le lendemain, on pratique la même épreuve, mais on ajoute 5, 4g de sel. Chez le potomane récent, la diurèse après eau pure est de 100 cm^3 en moyenne avec densité faible (1002 à 1007). Après eau et sel, la diurèse se réduit à 60%. Au cours du diabète insipide, la diurèse est à peu près semblable à celle du sujet normal après eau pure, mais elle reste inchangée après eau et sel.

4 - Epreuve à la Nicotine : Après administration préalable d'une charge d'eau, on injecte en 5 minutes 1mg de Nicotine. Chez le sujet normal, ou le potomane récent, la diurèse se réduit de 80%. Elle reste inchangée en cas de déficit en H.A.D. (se méfier des fausses réactions positives du fait d'un collapsus cardio-vasculaire qui diminue la filtration glomérulaire).

CES QUATRE EPREUVES VISENT TOUTES, PAR DES MOYENS DIFFERENTS, A STIMULER LA SECRETION DE VASOPRESSINE.

5 - L'Epreuve à la Post-Hypophyse : 10 unités en 8 heures par perfusion. Chez le sujet normal, la diurèse se réduit de 80%. Au cours du diabète insipide, s'observe également une diminution de la diurèse. Les diabètes néphrogéniques sont les seuls à ne pas répondre à l'H.A.D.

PRESENTATION DE 43 OBSERVATIONS

Nous allons maintenant rapporter 43 observations recueillies à la Clinique d'Endocrinologie de la PITIE (Professeur GILBERT-DREYFUS), d'étiologies variées, et qui ont été traitées de manières diverses suivant l'aspect clinique, biologique, et suivant l'époque à laquelle les malades ont été vus.

Nous avons classé ces syndromes poly-urodipsiques suivant les critères suivants :

I - SYNDROMES POLYURODIPSIQUES TOUJOURS SOUS TRAITEMENT :

1 - Sans étiologie ou associés à des troubles psychiques

a) Avec épreuves perturbées : classiquement désignés sous le nom de Diabètes Insipides Idiopathiques (16 observations)

b) Avec épreuves normales donc ne s'accompgnant pas de déficit en H.A.D., qualifiés de Potomanies (5 observations)

2 - Syndromes polyurodipsiques secondaires à un traumatisme cranien ou à une intervention chirurgicale (5 observations)

3 - Polyurodipsies secondaires à une lésion organique (9 observations)

4 - Un cas de Diabète Insipide Familial

II - LES SYNDROMES POLYURODIPSIQUES GUERIS

a) Avec épreuves pathologiques au départ (3 observations)

b) Avec épreuves normales au départ (4 observations)

I - SYNDROMES POLYURODIPSIQUES TOUJOURS SOUS TRAITEMENT

1 - Sans étiologie ou associés à des troubles psychiques

a) Avec épreuves perturbées (16 observations)

OBSERVATION n° 1 : Mme L.. P., âgée de 31 ans.

- Hospitalisée en février 62
- Survenue à l'âge de 18 ans, à la suite d'un choc sentimental
- Polyurie de 10 à 12 litres par jour
- Depuis 1948, traitée par Post-Hypophyse 1cm^3 I.M. tous les 2 jours (réduction à 1 litre par jour)

Puis apparition d'une résistance au traitement et passage à la Post-Hypophyse Retard 1cm3 tous les 3 ou 4 jours. Apparition d'une intolérance au traitement et épuisement de l'effet.

- Les tests pratiqués à la PITIE (Carter-Robbins, Nicotine) sont pathologiques
- Le traitement consista en :
  - Régime sans sel : baisse de la diurèse à 7 litres
  - Diurilix 0,50g x 3 : 4 litres de diurèse, mais épuisement du traitement en un mois
  - Hygroton 200mg par jour : 2 litres par jour avec régime sans sel
  - Un mois après accouchement, épuisement de l'effet. Passage à la Post-Hypophyse Polyvidone I.M. 1cm^3 par jour.

OBSERVATION n° 2 : Mme P... L., âgée de 38 ans.

- Polyurodipsie depuis novembre 1952, brutale, survenue au décours d'une grossesse, de 12 à 15 litres par jour
- Traitée par Post-hypophyse sous-cutanée : réduction de la diurèse à 4 à 6 litres par jour

Puis emploi de la poudre de Post-Hypophyse.

- Tests dans le Service en 1960 : absence d'anti-diurèse au Carter-Robbins, à la Nicotine et au test de Decourt.
- Traitement : 1,50g de Diurilix : réduction de la diurèse à 3 à 4 litres par jour.

OBSERVATION n° 3

Mme P... S., 36 ans

- Polyurodipsie apparue en septembre 64, brutalement , sans circonstances déclenchantes, de 8 à 9 litres par jour
- La Post-Hypophyse en prises nasales ne donna qu'une réduction partielle de la diurèse
- Les tests au cours de l'hospitalisation (novembre 64) :
  - Restriction hydrique : réduction partielle de la diurèse
  - Carter-Robbins et Nicotine : pathologiques
  - Réponse paradoxale à l'Aldactone (exagération de la diurèse les deux premiers jours, pour revenir à l'état antérieur le 3ème et le 4ème jour)
- Traitement : Diurilix 1,50g par jour, cinq jours par semaine : efficacité relative, 6 litres.

OBSERVATION n° 4

Melle B... J., 21 ans

- Polyurodipsie apparue en juin 61, sans raison apparente, d'une valeur de 7 à 8 litres par jour
- Signes associés : anorexie, amaigrissement de 11 kg en deux mois, aménorrhée, troubles psychiques
- Traitée par de la poudre de Post-Hypophyse (5 à 6 prises par jour) efficacité satisfaisante
- Les épreuves au cours de l'hospitalisation sont pathologiques (sérum salé, Nicotine)
- Traitement par la Post-Hypophyse, 5 unités I.M. par jour, plus poudre si nécessaire) reste efficace.

OBSERVATION n° 5

Mr H... R., 20 ans

- Polyurodipsie de 10 à 12 litres par jour ayant débuté de façon brutale en 1961
- Traité par Post-Hypophyse (2 à 3 prises par jour) et régime sans sel

A partir de juillet 63, résistance au traitement

- Tests à la PITIE en 1963 : restriction hydrique, sérum salé, Nicotine sont pathologiques
- Traitement : Triantérène 2 comprimés par jour : réduction de la diurèse à 6 litres par jour

L'Esidrex en alternance avec l'Aldactone se révèla plus efficace : 4 litres par jour

OBSERVATION n° 6

Mr C... A., 21 ans

- Polyurodipsie de 6 à 8 litres par jour apparue en 1960 pendant la guerre d'Algérie
- Reste sans traitement jusqu'à l'hospitalisation en juin 64
- Les tests au sérum salé et à la Nicotine étaient pathologiques en 64

La Post-Hypophyse réduisait la diurèse

- Traitement : Aldactone 400mg par jour : réduction de la diurèse à 4 litres par jour

Quinze jours plus tard, l'arrêt de la thérapeutique n'est pas suivi par une reprise de la diurèse qui reste entre 4 et 5 litres.

OBSERVATION n° 7

Mr A... F., 37 ans

- Polyurodipsie de 8 litres par jour apparue en 1960 après un traumatisme psychique
- La Post-Hypophyse en prises nasales était efficace mais mal tolérée (vomissements)
En I.M. (20 unités par jour) elle était également efficace mais donnait des malaises
- Tests (mars 61) : pathologiques (sérum salé et Nicotine)
- Traitement : Diurilix 1,50g : diurèse de 2 litres à 2,5 litres par jour
Au bout de deux mois, arrêt du traitement : la soif n'augmente que discrètement
Mais en 62 ennuis familiaux : la diurèse remonte à 6-7 litres par jour.

OBSERVATION n° 8

Mme B..., 57 ans, est hospitalisée en 67

- Polyurodipsie de 10 litres par jour depuis janvier 65; début brutal après surmenage
- La poudre de Post-Hypophyse ne donna aucun résultat
Un essai de déconditionnement d'une semaine aboutit en 65 à un état de déshydratation avec syncope
- Les épreuves dans le Service (sérum salé et Nicotine) sont pathologiques
- Traitement : Chlorpropamide (250mg à 500mg par jour) réduit la diurèse à 1 litre par jour. La densité urinaire s'élève à 1010.

OBSERVATION n° 9

Mme M... P., 38 ans

- Polyurodipsie de 6 litres par jour, de début brutal, en juillet 67, au cours d'une grande chaleur
- Traitée par Esidrex 25mg par jour et Post-Hypophyse 10 unités tous les 2 jours IM, avec une bonne efficacité
- Les épreuves dans le Service en octobre 1967 sont pathologiques (Carter, Nicotine) L'épreuve à la Post-Hypophyse obtient une bonne réduction de la diurèse
- Traitement : Chlorpropamide 500mg par jour : réduction de la diurèse à 1,5 litre Le remplacement par un placebo (Glifanan) entraîne une reprise de la diurèse La reprise du Chlorpropamide (500mg par jour) entraîne un malaise hypoglycémique avec perte de connaissance
  - Le test de ROBINSON sous Chlorpropamide démontre un retard important à l'évacuation de l'eau
  - Le test au Diabinèse I.V. (250mg) montre une réduction de la diurèse commençant à la 2ème heure et n'atteignant son plein effet qu'à la 5ème heure.

OBSERVATION n° 10

Mme L... L., 64 ans

- Polyurodipsie de 4 litres par jour, brutale, apparue sans circonstances favorisantes en octobre 65
- Des prises nasales de Post-Hypophyse n'ont donné aucun résultat
- Les tests, dans le Service en 1967, étaient pathologiques (restriction hydrique, Carter, Nicotine)
- Un essai de Placebo resta sans résultat
- Traitement : Le Chlorpropamide (250mg à 500mg) : réduction de la diurèse à un litre par jour. Aucun malaise.

OBSERVATION n° 11

Mme V... D., 29 ans

- Polyurodipsie de 8 litres par jour apparue à l'âge de 6 ans, au décours d'un syndrome infectieux
- Traitée par Post-Hypophyse (3 prises par jour) : bonne efficacité et bonne tolérance
- Tests dans le Service en 1968 (Carter, Nicotine) sont pathologiques
- Traitement : 500mg de Diabinèse : réduction de la diurèse à 2,5 litres par jour

Mais, tendance à l'hypoglycémie qui fait arrêter le traitement

. Post-Hypophyse (3 prises par jour) avec une bonne tolérance.

OBSERVATION n° 12

Mr L... G., 27 ans

- Polyurodipsie de 8 litres par jour apparue à la suite d'un effort sportif et d'un surmenage
- Un essai de déconditionnement fut un échec
  . un traitement par de la Post-Hypophyse en poudre entraîna une rhinite
  . la Post-Hypophyse I.M. réduit la diurèse à 4 litres par jour
- En 1965, les tests dans le Service (Carter, Nicotine) sont pathologiques
- Traitement :
  . Diterian (3 comprimés par jour) réduction de la diurèse à deux à quatre litres par jour

Mais suit mal son traitement

- En 1968 : 2ème hospitalisation

Les tests sont toujours pathologiques

. Le Chlorpropamide (250mg par jour) se montre très efficace, mais en début de traitement, des malaises lipothimiques sont observés (avec glycémie normale)

. Le malade sort avec 125mg de Chlorpropamide par jour et 0,50g de Diurilix tous les deux jours.

OBSERVATION n° 13

Mr B... A., 59 ans

- Polyurodipsie de 3 à 5 litres par jour apparue en août 67 à la suite d'un choc psychique
- Signes associés : paralysie du IIIème doigt et diplopie
  . Ethylisme
- Les tests dans le Service en février 68 (restriction hydrique, Carter, Nicotine) étaient pathologiques

L'épreuve à la Post-Hypophyse et au Diabinèse entrainaient une réduction de la diurèse

- Traitement :

  250g de Diabinèse : diurèse entre 1,5 litre par jour à 2 litres

  Pas d'accident hypoglycémique. Poids stable.

OBSERVATION n° 14

Mr C...J., 20 ans

- Polyurodipsie de 8 litres par jour depuis l'âge de 9 ans, associée à un retard staturo-pondéral, installée en 2 à 3 mois
- La Post-Hypophyse (3 prises par jour) jusqu'à l'âge de 11 ans avec une bonne efficacité (2 litres par jour).

A l'âge de 17 ans, résistance au traitement et rhinite

- Les tests (sérum salé et Nicotine) sont perturbés. Le test au Diabinèse entraîne une réduction de la diurèse
- Traitement :

  Chlorpropamide 125mg par jour : bonne efficacité

  Un test de surcharge hydrique sous Diabinèse montre un retard à l'élimination de l'eau.

OBSERVATION n° 15

Mr C... P., 34 ans

- Polyurodipsie de 8 à 10 litres apparue brutalement en octobre 63
- Traité par des extraits hypophysaires en prises nasales avec une réduction de la diurèse à 6 litres par jour
- Les épreuves pratiquées dans le Service en septembre 64 (restriction hydrique, Carter, Nicotine) sont pathologiques
- Traitement :
  - Diteriam (2 comprimés par jour) : réduction de la diurèse à 2 litres par jour, la densité restant faible (1004)
  - En 1968, : Diabinèse (500mg) : même résultat et sans intolérance (mais le sujet est de plus porteur d'un diabète sucré).

OBSERVATION n° 16

Mr S... M., 21 ans

- Polyurodipsie de 10 à 15 litres par jour apparue à l'âge de 6 ans après un choc affectif
- Traité alors par Post-Hypophyse en poudre avec une bonne efficacité, mais mal supportée à partir de 1966 (rhinite, dyspnée)
- Les épreuves au cours de l'hospitalisation en 1968 sont pathologiques
- Traitement :

  500mg de Chlorpropamide : réduction de la diurèse à 3-4 litres par jour avec une bonne tolérance.

b) Syndromes polyurodipsiques sans étiologie retrouvée avec épreuves normales donc sans déficit en H.A.D., qualifiés de POTOMANIES

(5 observations)

OBSERVATION n° 17

Mr L... G., 38 ans

- Polyurodipsie de 7 à 8 litres d'apparition brutale en octobre 62
- Les épreuves en décembre 62 sont dissociées : le Carter-Robbins étant pathologique et le test à la Nicotine étant normal
- Traitement :

  Le Diurilix (1,50g par jour) amène une réduction de la diurèse à 2 litres par jour

OBSERVATION n° 18

Melle G... D., 24 ans

- Polyurodipsie de 10 à 12 litres apparue à l'âge de 6 ans après une mastoïdite
- Traitée depuis 46 par de la Post-Hypophyse IM, puis, après plusieurs abcès de la fesse, passage à la poudre de Post-Hypophyse, bien tolérée et efficace
- Les tests pratiqués en mars 60 étaient normaux
- Traitement :

  Placebo (G 33) se révèle efficace mais est mal supporté (malaises)

  Sort avec Post-Hypophyse en prises nasales.

OBSERVATION n° 19

Mme L... G., 40 ans

- Polyurodipsie de 10 à 15 litres par jour apparue en avril 62 après un traumatisme psychique
- La Post-Hypophyse n'a donné aucun résultat
- Signes associés : insomnie, anorexie, troubles psychiques
- Les épreuves (restriction hydrique, sérum salé, Nicotine) sont normales (août 62)

La Post-Hypophyse réduit la diurèse

- Traitement :
  - Diurilix (1,50g par jour)et régime sans sel : réduction de la diurèse à 4 litres par jour
    Mais épuisement de l'effet
  - 2 comprimés par jour d'Hygroton : bonne réduction

En janvier 63, rechute à 10 litres par jour

- Aldactone 4 comprimés par jour, trois jours par semaine et
  Diurilix 2 comprimés trois jours par semaine avec réduction de la diurèse à 5 litres par jour.

OBSERVATION n° 20

Mme P... C., 42 ans

- Polyurodipsie de 5 litres par jour d'apparition brutale en 1957 après le décès de son père
- Signes associés : maladie de Basedow avec exophtalmie
- Après la thyroïdectomie, la soif diminue mais augmente à nouveau par la suite
- Les tests pratiqués en août 62 dans le Service sont normaux et font disparaître les symptômes
- La malade sort avec du Librium.

OBSERVATION n° 21

Mr J... M., 32 ans

- Polyurodipsie de 4 à 5 litres par jour apparue progressivement en 1957
- Les épreuves sont normales
- Traitement :
  1,50g de Diurilix : réduction de la diurèse à 2 litres par jour.

2 - Syndromes polyurodipsiques secondaires à un traumatisme cranien ou à une intervention neuro-chirurgicale (5 observations)

OBSERVATION n° 22

Mme M... M., 58 ans

- Polyurodipsie de 4 litres survenue à la suite d'un traumatisme crânien sans perte de connaissance en avril 63
- Traitée en mai 63 par Post-Hypophyse I.M. 3/4 de cm^3 avec réduction de la polyurie
- Les épreuves au cours de l'hospitalisation en juin 63 sont pathologiques

La Post-Hypophyse réduit la diurèse

- Traitement :

L'Aldactone 400mg par jour, trois jours par semaine, associée au Diurilix 1g par jour trois jours par semaine amène une réduction de la diurèse à 2 litres par jour.

OBSERVATION n° 23

Mr B... A., 47 ans

- Polyurodipsie de 7 à 8 litres par jour, installée en 1949 à la suite d'un traumatisme cranien
- Traité depuis 49 par de la Post-Hypophyse sous-cutanée Retard (injection tous les quatre jours). Mais, épuisement de l'effet et abcès des fesses aux lieux d'injection
- Les épreuves pratiquées sont pathologiques
- Traitement :

Teriam (3 comprimés par jour) : réduction de la diurèse à 2 litres par jour

Mais rechute : alternance de Diurilix et Teriam : 3 litres par jour.

OBSERVATION n° 24

Mr B ... M..., 41 ans

- Polyurodipsie de 8 à 10 litres par jour, apparue en 1953, après un traumatisme crânien avec perte de connaissance
- La Post-Hypophyse en prises nasales n'était pas efficace; en I.M., une réduction à 2 litres par jour fut obtenue
- Les épreuves pratiquées en juillet 67 sont pathologiques (Restriction hydrique; Carter, Nicotine)
- Traitement :

Diabinèse 500mg par jour : réduction de la diurèse à 1,5 litre par jour
Puis diminution de la dose à 250mg par jour avec le même résultat.

OBSERVATION n° 25

Mr M... M..., 50 ans

- Polyurodipsie de 4,5 à 5 litres apparue en octobre 61 après une intervention chirurgicale pour hématome intra-cérébral de la région temporale gauche
- Les épreuves en janvier 62 sont pathologiques
- Traitement :

Hygroton (200mg par jour) : réduction de la diurèse à 2 litres par jour.

OBSERVATION n° 26

enfant D... A..., 11 ans

- Polyurodipsie après intervention en décembre 61 pour craniopharyngiome : d'abord 5 litres, puis diminuant en 62 à 2 litres
- Signes associés : insuffisance surrénale qui masque la polyurodipsie
- En 1961, les tests sont normaux
- En 1962, ils sont ininterprétables vu l'opsiurie de l'insuffisance surrénale
- Le traitement par l'Hydrocortisone et Cynomel augmente la diurèse qui cependant n'atteint par une quantité gênante.

3 - Polyurodipsies secondaires à une lésion organique (9 observations)

OBSERVATION n° 27

Melle R... A., 17 ans

- Polyurodipsie apparue en avril 64, brutalement
- Signes associés : aménorrhée, excès pondéral, céphalées

A l'encéphalographie : processus expansif. Cet examen améliore la polyurie

- Thérapeutique :

Abstention car la tumeur est difficilement extirpable.

Décès le 14.2.65.

OBSERVATION n° 28

Mr L... J., 42 ans

- Polyurodipsie de 10 litres depuis 1964, brutale
- Signes associés : amaigrissement de 18kg, oedèmes, diplopie, éruption cutanée, lacunes osseuses

A la biopsie : Hand Schuller Christian

- Les tests (août 66) sont pathologiques
- Traitement :

Diterian, corticoïdes, puis acide éthacrynique améliorent légèrement le malade. Traitement anti-mitotique.

Décès en septembre 68.

OBSERVATION n° 29

Mr N... M., 31 ans

- Polyurodipsie de 15 litres par jour de début brutal en 1965
- Signes associés : asthénie, hypogonadisme et signes cutanés érythémateux

Biopsie : histiocytose X

- Les tests étaient pathologiques (janvier 67)
- Traitement :
  - Diurilix (1,50g par jour) : réduction de la diurèse à 3 litres par jour
  - En 1969, : Diabinèse 375mg par jour : réduction à 2 litres par jour

  Un essai de Placebo fut un échec

  Un test à l'eau sous Chlorpropamide montrait un retard à l'élimination.

OBSERVATION n° 30

Melle B... M., 39 ans

- Polyurodipsie de 4 litres par jour, apparue progressivement à l'âge de 14 ans
- Signes associés : arrêt de la croissance, baisse de l'acuité visuelle, retard scolaire, céphalées : tumeur du IIIème ventricule. Opérée à l'âge de 15 ans
- Traitement :

  Post-Hypophyse en poudre de façon intermittente
- En 68, les tests au cours de l'hospitalisation sont pathologiques
- Traitement :

  250mg de Chlorpropamide par jour : bonne efficacité et bien toléré.

OBSERVATION n° 31

Mr J... M., 62 ans

- Polyurodipsie de 6 litres par jour apparue en septembre 68.
- Signes associés :impuissance, frilosité, constipation, céphalées, hémianopsie bitemporale
- La tumeur est opérée en octobre 68
- Traité ensuite par 5 unités de Tannate de Pitressine. La polyurodipsie diminue mais reste mal équilibrée. Le malade présente une tendance à l'hyponatrémie.

OBSERVATION n° 32

Mr R... M., 37 ans

- Polyurie de 3 à 4 litres, puis 6 litres après l'intervention
- Signes associés : troubles du caractère, polyphagie, prise de poids, impuissance, baisse de l'acuité visuelle : craniopharyngiome opéré en mars 69
- Le déconditionnement est impossible
- Le traitement par la Post-Hypophyse donne un équilibre précaire
  Le Diabinèse se révèle efficace à la dose de 250mg par jour, la diurèse s'abaissant à 1 litre, 1,5 litre par jour.

  Décès en janvier 70.

OBSERVATION n° 33

Mme M... S., 58 ans

- Polyurodipsie apparue en 1925, de 10 litres au début, puis de 5 litres à partir de 1950, après une encéphalite typhique
- Les tests pratiqués en 1967 sont pathologiques
- Signes associés : insuffisance thyroïdienne et surrénale depuis 1950, plus aménorrhée

Depuis cette date, le Diabète Insipide est amélioré par l'opsiurie due à ces deux insuffisances : abstention thérapeutique.

OBSERVATION n° 34

Mme L... S., 47 ans

- Polyurie de 3 litres par jour apparue progressivement après une méningite tuberculeuse en 1955
- Les tests sont pathologiques (février 69)
- Abstention thérapeutique vu le faible volume de la polyurie.

OBSERVATION n° 35

Mme B... B., 49 ans

- Polyurodipsie de 5 litres par jour survenue en mai 69, au décours d'un épisode pulmonaire fébrile
- Signes associés : toux, crachats sanglants, fébricule, troubles de la phonation, ganglion sus-claviculaire droit, amaigrissement;
  V.S. : 100 à la première heure

Biopsie bronchique : tumeur maligne

- Les épreuves sont perturbées (juillet 69)
- Abstention thérapeutique en ce qui concerne le Diabète Insipide.

4 - Un cas de Diabète Insipide familial

OBSERVATION n° 36

Mr C... F., âgé de 17 ans

- Polyurodipsie de 12 à 14 litres par jour apparue progressivement à l'âge de 4 ans. Diabète Insipide familial (père, frère et soeur sont atteints)
- Traité depuis 1964 par des extraits hypophysaires en poudre (trois prises par jour) : réduction de la diurèse à 3 litres par jour. Pas d'intolérance
- Les épreuves sont pathologiques
- Traitement :
  - Chlorpropamide 250mg par jour : réduction à 4 litres par jour de la diurèse
  - Tégrétol 600mg par jour : réduction à 3 litres par jour

  Mais, revu quelques mois plus tard à la consultation de Mme DELZANT avec un épuisement relatif du Tegrétol.

II - LES SYNDROMES POLYURODIPSIQUES GUERIS

a) Avec épreuves pathologiques au départ (3 observations)

OBSERVATION n° 37

Mme J... H., 39 ans

- Polyurodipsie de 7 à 8 litres par jour après un traumatisme crânien avec hémorragie méningée en avril 63
- Les tests en juillet 66 sont pathologiques
- Traitement :

Diurilix (1g par jour) : rétrocession complète de la diurèse. Puis un arrêt de toute thérapeutique n'est pas suivi par une reprise de la diurèse

Mais, en octobre 66, nouveau traumatisme crânien, la polyurie réapparait.

Les épreuves sont encore pathologiques

Un déconditionnement se révèle parfaitement efficace et de nouvelles épreuves montrent une normalisation de celles-ci.

OBSERVATION n° 38

Mr H... J., 18 ans

- Polyurodipsie de 8 à 9 litres par jour après un traumatisme crânien avec coma vigil en janvier 69
- La Post-Hypophyse (5 prises par jour) normalise la diurèse
- Les épreuves, en février 69, sont pathologiques
- Le déconditionnement aidé d'un Placebo arrive à réduire la diurèse à 3 litres par jour

Sort avec un traitement Placebo (Natisédine)

Revu 6 mois plus tard : les tests sont tous normaux (restriction, sérum salé, Nicotine).

OBSERVATION n° 39

Mme D... Y., 50 ans

- Polyurodipsie de 3 à 5 litres par jour après intervention chirurgicale pour craniopharyngiome en juin 69
- Traitement :

  Placebo, un demi comprimé de LN 276 par jour, et régime sans sel : rapide rétrocession de la polyurodipsie (1 litre à 1,5 litre)

b) Syndromes polyurodipsiques guéris avec épreuves normales, donc pouvant être classés dans les Potomanies (4 observations)

OBSERVATION n° 40

Mr H... J., 40 ans

- Polyurodipsie après traumatisme crânien avec perte de connaissance, d'une valeur de 7 litres par jour, en septembre 67
- Traité par 4 prises par jour de Post-Hypophyse en poudre, réduisant la diurèse à 3 litres par jour
- Les tests sont normaux pendant l'hospitalisation (restriction, Carter, Nicotine) en Novembre 67. Le test à l'eau révèle une hypersecrétion paradoxale d'A.D.H. endogène
- Le déconditionnement aboutit à une réduction spontanée de la diurèse.

OBSERVATION n° 41

Mr L... G., 18 ans

- Polyurodipsie depuis l'âge de 2 ans, apparue au décours d'un syndrome fébrile suivi d'une période sub-comateuse
- Traité alors par de la Post-Hypophyse en prises nasales avec réduction et sans reprise de la polyurie après un arrêt de traitement

Par la suite, accès de polyurodipsie en période de fatigue

- Les épreuves sont normales au cours de l'hospitalisation
- Le malade sort après déconditionnement avec une diurèse normale mais n'est pas revu ensuite.

OBSERVATION n° 42

Mme S... R., 35 ans

- Polyurodipsie depuis 1956 de 4 litres par jour après la mort de son fils
- Depuis 1959, traitée par Post-Hypophyse en prises nasales avec une bonne efficacité.
- En 1961 : Post-Hypophyse I.M. mal tolérée (fatigue, sensation de vide)

En 65, au cours d'un épisode dépressif, arrêt de la thérapeutique : reprise de la diurèse à 4 litres par jour

- Les tests pendant l'hospitalisation en mai 65 sont normaux
- Un traitement psychiatrique réduit la diurèse à 2 litres par jour.

OBSERVATION n° 43

Mr G... R., 46 ans

- Polyurodipsie de 5 litres par jour après un changement de résidence en 1953. N'a jamais été traité.
- Epreuves normales à la PITIE en mars 63

L'épreuve à la Post-Hypophyse réduit la diurèse

- Le déconditionnement et la psychothérapie ramenèrent la diurèse à la normale.

D I S C U S S I O N

Avant de faire certaines remarques, il nous faut d'abord rappeler quelle est la CLASSIFICATION CLASSIQUE DES POLYURODIPSIES :

I - RANDALL a proposé une classification étiologique scindée en deux grandes catégories de DIABETE INSIPIDE (Primaire et Secondaire)

a) Il inclut dans les diabètes insipides primaires les diabètes insipides familiaux et les diabètes insipides idiopathiques.

- Les diabètes insipides idiopathiques constituent le groupe le plus important (45%), se révélant à n'importe quel âge, mais se rencontrant cependant rarement dans la petite enfance.

- Le diabète insipide familial est par contre très rare (moins de 1%). Il faut bien le distinguer du diabète insipide néphrogénique par insensibilité du rein à l'A.D.H.

b) Les diabètes insipides secondaires peuvent être la conséquence :

- d'une tumeur primitive ou métastatique (surtout du sein)
- d'un traumatisme crânien
- d'une sarcoïdose
- de malformations vasculaires (angiome, anévrysme de la carotide interne)
- d'une hémoréticulopathie maligne (leucémie, Hodgkin, myélome)
- d'une lipoïdose (Hand Schuller Christian, Niemann-Pick)
- B.B.S., maladies infectieuses, encéphalites...

cette liste n'étant bien évidemment pas exhaustive.

Toutes ces étiologies peuvent donc être responsables de ce qui est désigné dans la classification classique sous le nom de Diabètes Insipides vrais, c'est-à-dire dont les épreuves sont perturbées, montrant une absence de secrétion d'A.D.H.

2 - Les POTOMANIES leur sont donc opposées, caractérisées par une soif primitive avec une polyurie d'apparition secondaire et s'accompagnant d'épreuves non pathologiques, avec une bonne réponse à la stimulation de la secrétion d'H.A.D.

3 - Cependant, une certaine intrication de ces deux états est admise classiquement :

- soit une majoration du diabète insipide par un retentissement psychique qui peut entraîner une potomanie majorant donc la polyurodipsie.

- soit le Diabète Insipide Induit, c'est-à-dire des polyurodipsies primaires pures inhibant la libération d'H.A.D. (surtout si elles ont été traitées par des extraits post-hypophysaires) donnant à la longue des épreuves perturbées, comme dans le diabète insipide.

Remarquons ici que la fréquence des Diabètes Insipides idiopathiques semble nettement diminuer dans les statistiques récentes, surtout dans celles publiées par les anatomo-pathologistes. Il est vrai que ceux-ci voient surtout des cas liés à une affection organique grave entraînant le décès, ce qui fausse certainement leurs statistiques. (Thèse de DELAPORTE - 1968).

DISCUSSION SUR LA CLASSIFICATION D'APRES L'ANALYSE DES OBSERVATIONS

L'étude de ces observations révèle la difficulté que l'on éprouve à les classer dans des catégories bien délimitées, et spécialement dans le cas des Diabètes Insipides dits "Idiopathiques", adjectif qui exprime l'ignorance où l'on se trouve actuellement, quant à leur étiologie. Un point est essentiel pour l'action thérapeutique, ces diabètes insipides ont-ils oui ou non été traités pendant une longue période par des extraits post-hypophysaires ?

Les épreuves d'investigation sont d'un grand secours pour différencier les diabètes insipides des potomanies, mais elles ne sont malheureusement que rarement pratiquées avant tout traitement préalable. Si l'on se penche sur les 16 cas de diabètes insipides "idiopathiques" de notre série, l'on est frappé par le fait que dans 14 de ces cas un traitement par la Post-Hypophyse avait été entrepris avant qu'aucune épreuve n'ait été pratiquée.

Il ne sera ainsi jamais possible de savoir si ces malades étaient des potomanes ou des diabètes vrais, car il est très probable qu'un potomane traité par de la Post-Hypophyse déprime très vite sa secrétion d'H.A.D. par inertie des noyaux secrétoires. Rien ne prouve donc qu'un diabète insipide considéré comme primitif n'ait pas été déclenché par un épisode fonctionnel de polydipsie initiale, car personne n'a jamais mis en évidence jusqu'à maintenant de lésions spécifiques et primitives localisées à l'appareil supra-optico-post-hypophysaire.

Par contre, deux cas de syndrome polyurodipsique sans cause déclenchante, présentant des épreuves normales lors de l'hospitalisation, ont pourtant été traités par de la Post-Hypophyse pendant de longues périodes, sans pour cela induire de diabète insipide. Dans ces deux cas, le déconditionnement a été du reste un échec presque total et il a fallu recourir à un traitement par des diurétiques dans un cas, et par de la Post-Hypophyse dans un autre. La classification des

syndromes polyurodipsiques est donc délicate et souvent envisagée avec arbitraire. Un fait peut cependant être mis en relief, c'est que, si le diabète insipide induit existe réellement, un traitement intempestif par la Post-Hypophyse n'est certainement pas étranger à sa formation à partir d'une polydipsie primaire.

Un second point se révèle hautement intéressant, c'est l'existence de polyurodipsies guéries dont deux (Observations n° 37 et 38) ont spécialement retenu notre attention car il s'agissait au départ de polyurodipsies avec épreuves perturbées. Ces deux malades ont vu disparaître leur polyurie entièrement après un déconditionnement patient et un traitement par Placebo, et leurs épreuves, de pathologiques sont revenues à la normale.

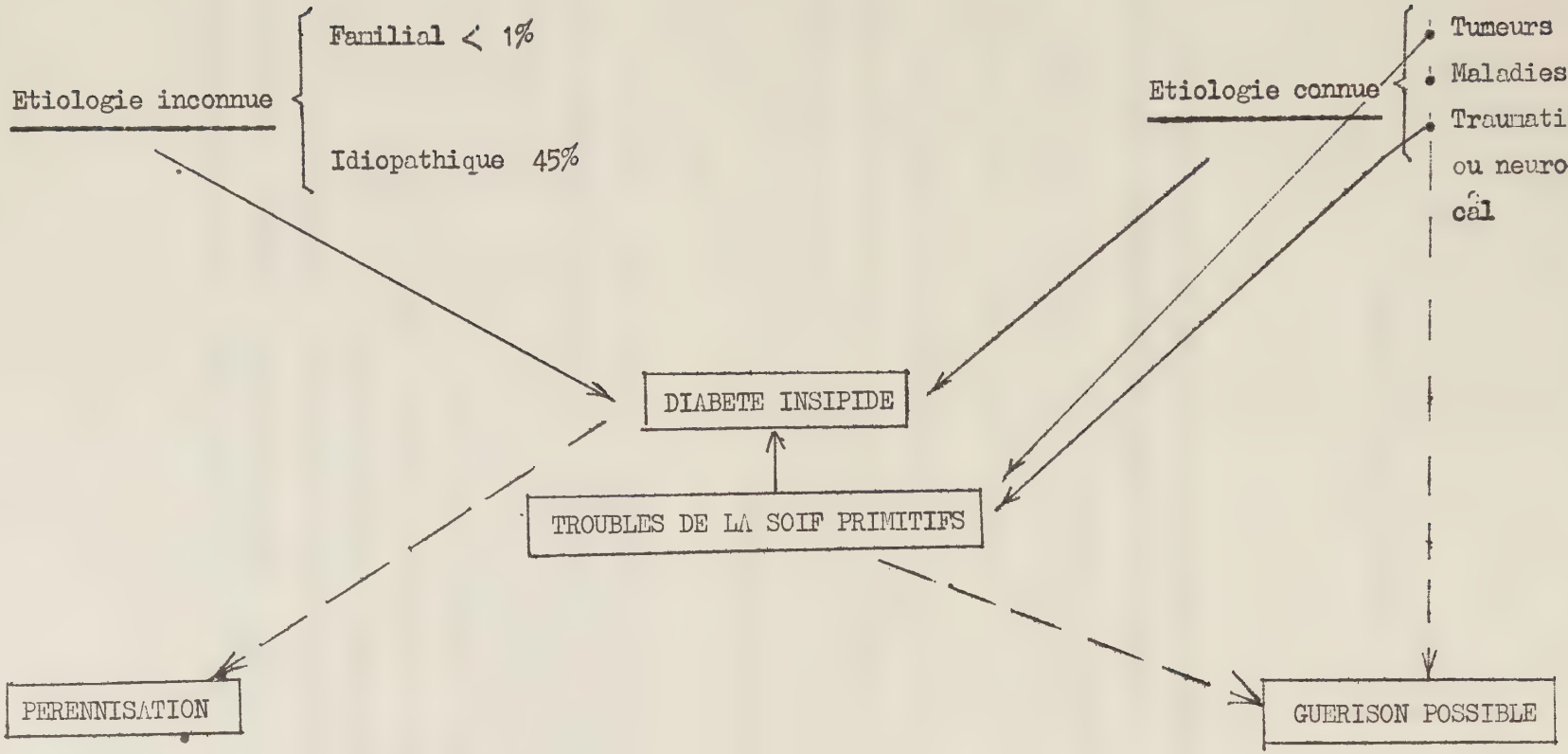
De même l'observation n° 6 montre une réduction de la diurèse de 6 à 7 litres, à 4 litres, qui persiste après arrêt de toute thérapeutique; il s'agissait là encore d'un cas où les épreuves étaient perturbées. Nous ne l'avons cependant pas classé dans les cas guéris car de nouveaux tests n'ont pas été pratiqués chez lui, et la réduction de la diurèse a été incomplète.

Il faut noter qu'aucun de ces 3 malades n'a été traité antérieurement par de la Post-Hypophyse de façon prolongée (Jany H. n'a utilisé les prises nasales que pendant une très courte période). Il est par ailleurs remarquable que dans le cas de Mme J., au cours de deux traumatismes crâniens espacés de trois ans, la malade a réagi d'une manière strictement identique par un syndrome polyurodipsique avec épreuves pathologiques, et qu'au cours de ces deux épisodes, le déconditionnement a été un succès total, obtenant à la fois une réduction de la diurèse et une normalisation des tests.

Il est possible d'expliquer ce phénomène par l'hypothèse d'une éventuelle sidération des centres de l'hypothalamus, qui ne serait que passagère. Mais, alors, il est étonnant que la guérison survienne aussi tardivement, au bout de plusieurs mois.

L'on peut aussi penser que l'atteinte des centres pourrait n'être pas irréversible et que, lentement, une régénération pourrait se faire, contrairement à ce qui était admis jusqu'ici.

Du point de vue pratique, il faut en conclure qu'en matière de diabète insipide le praticien attentif sera avisé de ne pas faire de pronostics hâtifs quant à la permanence de cet état, et de ne pas instituer une thérapeutique par les extraits post-hypophysaires.



CLASSIFICATION ETIOLOGIQUE DES SYNDROMES POLYURODIPSIQUES ET LEURS

INTER-RELATIONS EVOLUTIVES POSSIBLES

DEDUCTIONS THERAPEUTIQUES

D'après ce qui précède, il est clair que l'attitude du thérapeute en matière de syndrome polyurodipsique devra être prudente.

Nous allons passer en revue les diverses possibilités qui se présentent au médecin en 1970. L'arsenal médicamenteux s'est du reste considérablement enrichi ces dernières années, et encore tout récemment.

Nous éliminerons de prime abord le cas des diabètes insipides secondaires à une tumeur intra-crânienne ou à une maladie générale, où le traitement est bien évidemment celui de la cause, tout au moins dans une première phase, car en cas de tumeur intra-crânienne, après l'intervention chirurgicale, le diabète insipide peut persister ou s'aggraver, et il sera alors nécessaire d'entreprendre une thérapeutique adéquate.

Il convient tout d'abord de remarquer que le diabète insipide par lui-même est une affection qui pose des problèmes gênants au sujet qui en est atteint, dans sa vie sociale, et que le but de la thérapeutique doit donc être d'assurer le plus grand confort possible au malade. Mais s'il n'existe pas un support organique tumoral ou une affection générale comme facteur étiologique, il faut insister sur le point que le diabète insipide n'est pas une maladie qui risque de mettre le processus vital en jeu, du moins directement. Aussi est-il inacceptable de recourir à des médications, même si elles sont très efficaces, qui risqueraient de provoquer des accidents thérapeutiques graves. Donc, ici plus qu'ailleurs, le geste thérapeutique doit rester anodin dans ses effets secondaires.

I - LES EXTRAITS POST-HYPOPHYSAIRES

Jusqu'à la publication en 1959 de KENNEDY et CRAWFORD sur l'action anti-diurétique des dérivés thiazidiques, le seul traitement envisageable dans le diabète insipide consistait en l'emploi de l'hormonothérapie substitutive.

Les inconvénients de cette thérapeutique sont multiples, mais le principal est certainement le danger d'entretenir ainsi une inertie des centres hypothalamiques, rendant la thérapeutique obligatoire à vie.

Nous allons passer en revue les diverses formes d'administration possibles et leurs inconvénients respectifs seront signalés à mesure.

Il nous faut signaler que l'hormone anti-diurétique humaine physiologique, c'est-à-dire l'Arginine Vasopressine, bien que synthétisée, n'existe pas sous forme commerciale pour des raisons techniques, et que toutes les préparations existantes sont soit d'origine animale, soit synthétique, mais d'une structure biochimique légèrement différente.

a) L'extrait post-hypophysaire injectable, extrait purifié de lobe postérieur d'hypophyse en solution isotonique, déprotéiné et titré en unités internationales, s'administre en intra-musculaire ou en sous-cutanée. La durée d'action est très courte; plusieurs injections sont nécessaires dans la journée, et une injection ne couvre pas la nuit, donnant donc un confort très insuffisant au malade.

Il faut remarquer que la Pitressine du commerce dérive à la fois de Post-Hypophyse bovine et porcine, et contient donc un mélange d'Arginine et de Lysine vasopressine. Les inconvénients de cette préparation, outre son manque absolu de commodité, sont nombreux et souvent importants :

- vaso-constriction
- troubles intestinaux
- céphalées et sensation de malaise général
- variations tensionnelles
- de plus, chez les malades porteurs d'une maladie coronarienne, les injections de Post-Hypophyse sont dangereuses
- des réactions allergiques peuvent se rencontrer et l'on a trouvé, dans certains cas, des anti-corps anti-vasopressine (PEPYS, 1966).

Les inconvénients sont tels que bien des malades préfèrent ne pas être traités plutôt que d'employer cette forme de thérapeutique.

Par ailleurs, l'effet ocytocique de la Post-Hypophyse n'est pas négligeable, spécialement chez les femmes enceintes où cette thérapeutique doit être proscrite car risquant d'entraîner un accouchement prématuré.

b) La poudre de Post-Hypophyse

Présentée sous forme de tube contenant 0,50g de poudre finement pulvérisée. Les prises nasales se font d'une manière fractionnée, à très petites doses (0,01g) répétées cinq à six fois dans la journée. Cette médication entraîne une dépendance très particulière chez ces malades présentant déjà un fond psychiatrique perturbé. Elle donne les mêmes réactions d'intolérance que la forme injectable, et surtout entraîne souvent une rhinite qui non seulement est très pénible à supporter, mais qui de plus, gêne considérablement la résorption du produit, qui ne se fait pas non plus en cas de rhinite banale d'autre origine.

c) Les formes retard de Post-Hypophyse :

- Le Tannate de Vaso-pressine, présenté sous forme de suspension de cinq unités par ml, est habituellement suffisant à la dose de un demi ml par jour. Là encore, peuvent se rencontrer les mêmes réactions d'intolérance, mais cette forme présente l'avantage d'une seule injection quotidienne.

Cependant, des rétentions excessives d'eau avec hyponatrémie, ont été notées de façon assez fréquente.

- La Post-Hypophyse Polyvidone : est actuellement retirée du commerce. Elle se pratiquait en injections sous-cutanées ou intra-musculaires à raison de 10 unités, deux à sept fois par semaine. L'action retard était appréciable, mais variable suivant les individus. Mais le véhicule responsable de cet effet retard, la polyvinyl pyrrolidone s'est révélé responsable de thésaurismose (DELBARRE - 1964), d'installation insidieuse, lente et définitive, pouvant toucher pratiquement tous les organes. Les signes révélateurs sont souvent cutanés, mais en fait, les atteintes pulmonaire, hépatique et articulaire, sont fréquentes.

- La Lysine Vaso-pressine synthétique, dernière forme sortie de la pharmacopée, n'est retrouvée naturellement que chez le porc et l'hippopotame. Elle est présentée sous forme de "Spray". La dose est de 1 à 1,25 Ml par jour ou

50 à 60 unités par jour. L'action est très rapide, débutant au bout d'une heure, et durant de 3 à 8 heures.

Aucune réaction allergique n'a été notée avec cette préparation, ni de réponse hypertensive. Elle est dénuée de propriétés ocytociques d'où son emploi possible chez la femme enceinte. En cas de rhinite, la pulvérisation peut se faire sur d'autres muqueuses (buccale, vaginale).

Les manifestations secondaires semblent mineures. Cependant, DINGMAN signale des rétentions d'eau importantes chez des malades abusant de la médication et se basant sur la soif et non sur la polyurie.

2 - DEPLETION SODEE : REGIME SANS SEL, DIURETIQUES

Au début du siècle, les américains avaient déjà remarqué l'action bénéfique d'un régime peu salé sur les polyurodipsies. Cette observation est ensuite tombée dans l'oubli pour être remise en honneur par le Professeur GILBERT-DREYFUS qui préconisa un régime désodé dans les diabètes insipides. La déplétion sodique agirait en partie par la réduction de la soif.

Ce régime pauvre en sel pourra donc être associé avec profit à une thérapeutique active. Il ne pourra par contre être utilisé seul, son efficacité étant trop réduite, excepté dans certaines formes frustes.

L'action apparemment paradoxale des diurétiques sur la réduction des urines dans le diabète insipide, fut déjà observée en 1905 par MEYER après administration de Théophylline. En 1924, un effet similaire put être remarqué après l'injection d'un diurétique mercuriel. En France, le Professeur DECOURT employa les diurétiques mercuriels avec succès dans le diabète insipide. Ces observations furent négligées à l'étranger jusqu'en 1959, date à laquelle CRAWFORD et KENNEDY montrèrent que les benzothiazides réduisaient le volume urinaire à la fois dans le diabète insipide clinique et expérimental.

Depuis, l'action anti-diurétique dans le diabète insipide des dérivés mercuriels a été retrouvée par BLOM et ROOK, et par EARLEY et ORLOFF. Ces derniers auteurs étudièrent les effets de déplétion sodique dûs à un diurétique mercuriel. Ils observèrent chez leurs malades ainsi traités une diminution des volumes urinaires, une augmentation de l'osmolarité urinaire, une augmentation de l'excrétion du sodium. Ce traitement était accompagné d'un régime très pauvre en sel. Une absorp-

tion de chlorure de sodium augmentait immédiatement le volume urinaire et diminuait l'osmolarité urinaire. La réponse anti-diurétique n'était cependant pas aussi marquée qu'avec l'hydrochlorothiazide. En pratique, il ne semble guère indiqué d'utiliser les diurétiques mercuriels, car ils sont moins efficaces que les Salidiurétiques Sulfamidés, et l'on peut se demander s'ils ne présentent pas un danger de toxicité rénale non négligeable).

Leur méacnisme d'action se fait donc par l'intermédiaire de la déplétion sodée qui probablement stimulerait le système Rénine-Angiotensine.

A - Les Diurétiques Thiazidiques

Déjà découverte en 1958 par GILBERT-DREYFUS mais non publiée, ce n'est qu'en 1959 que KENNEDY et CRAWFORD démontrèrent l'action anti-diurétique des diurétiques thiazidiques. Cette action s'exerce à la fois dans le diabète insipide sensible à l'A.D.H. et dans le diabète insipide A.D.H. résistant. Ce qui élimine une identité d'action avec l'A.D.H.

LARAGH et HEINEMANN avaient déjà rapporté que l'administration de thiazidiques augmentait l'excrétion des solutés. Cet effet était déjà interprêté comme étant dû à une inhibition de la réabsorption du sodium dans le tube distal. Mais ce fait ne jouant que sur l'osmolarité urinaire n'était pas suffisant pour expliquer l'action anti-diurétique des dérivés thiazides.

L'on pensa donc que le mécanisme responsable de la réduction du volume urinaire résidait dans une autre action, directe ou indirecte, de ces agents.

EARLEY et ORLOFF constatèrent que l'anti-diurèse était augmentée par un régime pauvre en sodium, et diminuée par une absorption importante de sodium. Ils remarquèrent, au cours de leurs études, que l'anti-diurèse persistait pendant plusieurs jours après l'arrêt de la drogue, mais que le volume urinaire et l'osmolarité revenaient très vite aux valeurs antérieures au traitement, lorsque du chlorure de sodium était ajouté au régime; ce qui prouve que cette persistance de l'anti-diurèse était bien en relation avec une déplétion sodée, et non avec un effet cumulatif de la drogue. Il faut cependant bien noter que la réduction de la diurèse persistante était plus importante qu'avec un régime sans sel, sans traitement préalable. Il apparait donc clairement que l'administration continue d'hydrochlorothiazide n'est pas nécessaire pour que l'action anti-diurétique persiste, si la réparation du déficit en sodium est empêchée par un régime désodé.

L'on pensa que la déplétion sodique et la diminution du volume extra-cellulaire qu'elle entraîne pouvaient augmenter la secrétion d'Aldostérone qui était ainsi rendue responsable de l'anti-diurèse. Mais l'administration de D O C A entraîna une diminution de l'osmolarité urinaire et aucun effet sur la diurèse ou une augmentation de la polyurie, réfutant ainsi cette hypothèse. Du reste, GILLEN WATER étudiant la diurèse chez les chiens surrénalectomisés et porteurs de diabète insipide expérimental, constata que l'administration d'Aldostérone à ces chiens n'entraînait aucune réduction de la diurèse. Il semble donc que les hormones surrénaliennes ne soient pas nécessaires pour que survienne la réponse anti-diurétique.

Au cours du traitement par l'hydrochlorothiazide, une diminution de poids de 0,800 à 1,500 kg fut observée, avec un retour rapide à la normale lorsque l'anti-diurèse était stoppée par l'arrêt de la thérapeutique. Une diminution de l'osmolarité plasmatique, une hypokaliémie, une hyponatrémie furent observées, mais d'une façon inconstante, suivant les auteurs.

EARLEY et ORLOFF interprêtèrent ces faits par l'hypothèse suivante : puisque au cours du diabète insipide le tube distal et le tube collecteur sont imperméables à l'eau, il est raisonnable que de grands changements de volume ne peuvent survenir dans le néphron distal, et que ceux-ci doivent être le reflet de la quantité de filtrat non réabsorbée dans le tube proximal, ce qui laisse supposer une augmentation de la réabsorption dans le tube proximal au cours du traitement par l'hydrochlorothiazide, entraînant donc une diminution de l'apport de filtrat au néphron distal.

D'autre part, l'on a tenté d'expliquer l'anti-diurèse par une hypo-osmolarité sanguine secondairement responsable d'une dépression de la soif, mais cette hypo-osmolarité n'est retrouvée que d'une manière fort inconstante.

Le rôle d'une éventuelle diminution de la filtration glomérulaire a également été évoqué, mais celle-ci n'a pas été retrouvée par beaucoup d'auteurs.

Une des dernières hypothèses tenta d'expliquer les phénomènes d'anti-diurèse provoqués par les diurétiques thiazidiques par l'enchainement suivant : une diminution du volume hydrique de l'organisme diminue le flux sanguin médullaire, augmentant ainsi l'hypertonie osmotique de la médullaire et favorisant donc l'anti-diurèse.

Que penser de toutes ces tentatives d'explication ? Elles sont subtiles, mais, il faut bien l'avouer, peu claires, et aucune n'est réellement satisfaisante.

B - La Furosemide (Lasilix) est un autre diurétique sulfamidé qui diminue la réabsorption du sodium dans le tube proximal, l'anse de Henlé dans sa portion ascendante mais non dans le tube distal.

Son action est courte et puissante.

En injection intra-veineuse, la Furosénide augmente dans un premier temps la secrétion du sodium et la diurèse, puis au bout de quatre vingt dix minutes, s'amorce une phase secondaire d'anti-diurèse d'une durée approximative de 12 heures. Cette drogue possède une durée d'action différente de celle de l'hydrochlorothiazide, beaucoup plus courte par rapport à cette dernière.

Une chute rapide de l'osmolarité plasmatique est en général observée au cours de son administration.

C - L'acide Ethacrynique

Dérivé de l'acide aryloxy-acétique, qui n'est ni un dérivé mercuriel, ni un sulfamide. Son action anti-diurétique fut rapportée par GOLDBERG en 1964.

Son action est là encore facilitée par un régime pauvre en sel.

Il agit également par augmentation de l'élimination du sodium.

Son site d'action serait au niveau de l'anse de Henlé où il empêcherait la réabsorption du sodium. Vingt à quarante minutes après ingestion de ce corps, l'excrétion de sodium et de chlore commence à augmenter. Son efficacité est souvent incomplète.

On observe avec cette drogue une diminution de la clearance de l'eau libre et une augmentation de la clearance osmolaire avec une augmentation de l'excrétion d'ions H^+ et K^+.

D - Des auteurs avaient remarqué dès 1961 et 1963 (DIES et RIVERA) l'action potentialisatrice exercée par les SPIRONOLACTONES sur l'effet anti-diurétique des thiazides. Mais, à cette époque, si une légère diminution de la diurèse avait

pû être observée, ainsi qu'une diminution dela CFH2O, avec les spironolactones seules à doses de 400mg par jour, par contre aucune augmentation de l'osmolarité urinaire n'avait été retrouvée. GILLEN WATER dans ses expériences sur les chiens porteurs de diabète insipide ne retrouva pas cette action mais constata cependant que les thiazides agissaient aussi bien lorsqu'ils étaient associés à des spironolactones.

En 1966 , KOWARSKI et BENANT retrouvèrent dans un premier temps, chez un malade, l'effet potentialisateur de l'Aldactone sur l'hydrochlorothiazide, puis constatèrent une action anti-polyurique avec l'Aldactone seule chez un autre malade soumis à un régime salé normal.

Un troisième malade traité par 100mg d'Aldactone A toutes les 6 heures et sous régime désodé strict, vit sa diurèse s'abaisser plus encore.

La secrétion d'Aldostérone étudiée pendant ce traitement passa de 129 microgrammes par 24 heures à 516 microgrammes par 24 heures.

Une épreuve de charge hydrique sous traitement ne montra pas de retard à l'élimination de l'eau, mais le malade accusa un net dégout pour l'absorption d'eau en grande quantité.

Le mécanisme d'action semble être la conséquence d'un blocage de l'effet de l'Aldostérone au niveau du rein. Il y aurait une inhibition de la réabsorption du sodium au niveau du tube distal. Cette action serait particulièrement importante en cas d'hyper-aldostéronisme (ce qui expliquerait la potentialisation de l'effet des autres diurétiques qui entraînent un hyper-aldostéronisme secondaire).

L'avantage des spironolactones est évidemment l'absence de la déplétion potassique observée avec les autres diurétiques.

E - Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique

Ils ne semblent pratiquement pas avoir d'action sur les polyurodipsies.

INCONVENIENTS DU TRAITEMENT PAR LES DIURETIQUES

- Les résultats sont en général très incomplets, et si la gêne sociale du malade se trouve nettement améliorée, elle ne disparaît pas totalement dans la plupart des cas.

- Ils affectent la balance électrolytique avec, en particulier, un risque d'hypokaliémie, en fait facile à corriger par l'administration simultanée de potassium sous forme de sirop. Seule l'Aldactone n'entraîne pas d'hypokaliémie, mais au contraire risque de provoquer une hyperkaliémie.

- Des hyper-uricémies ont pu être observées

- Par ailleurs, les dérivés thiazidiques ont chez certains patients un effet hyperglycémiant (WILKING, FREIS) et peuvent donc être considérés comme des agents diabétogènes.

ROLE DU SYSTEME RENINE-ANGIOTENSINE DANS L'ANTI-DIURESE OBSERVEE DANS LE DIABETE INSIPIDE AVEC LES DIURETIQUES

- Action Anti-diurétique de l'Angiotensine

L'injection I.V. d'Angiotensine chez des hommes normaux réduit la diurèse et l'excrétion de sodium, de potassium et de chlore. Cette action est retrouvée chez les sujets porteurs de diabètes insipides sensibles à la Vasopressine, ainsi que dans les diabètes insipides néphrogéniques.

- Les diurétiques et la restriction sodée dans le diabète insipide réduisent d'autant mieux la diurèse qu'ils sont plus natriurétiques, ce qui suggère que ce phénomène est en relation avec la déplétion sodée, d'autant plus que l'effet bénéfique des diurétiques peut être inhibée par un régime riche en sel.

- Puisque la déplétion sodée stimule le système Rénine-Angiotensine, et puisque celui-ci possède des propriétés anti-diurétiques connues, il est tentant d'expliquer par ce mécanisme commun l'action anti-diurétique des diurétiques et du régime sans sel.

- Effets de la Restriction sodique et des diurétiques sur la Rénine-Angiotensine

Une augmentation du taux de Rénine plasmatique a été retrouvée chez l'homme et le chien au cours d'un régime sans sel ou après administration I.V. de Natriurétiques.

Les taux sanguins d'Angiotensine ont été trouvés augmentés à la fois chez l'homme et chez le chien dans les mêmes conditions.

Les études faites par BROWN et CHINN chez deux malades confirmèrent tous ces faits et ne révèlèrent qu'une seule différence, l'action pressive de l'Angiotensine I.V. manquant avec les diurétiques et le régime sans sel.

Le mécanisme exact de l'effet anti-diurétique de l'Angiotensine n'est pas encore élucidé. Il pourrait y avoir une diminution de la filtration glomérulaire ou une action directe sur les vasa recta ou sur les tubules rénaux.

Une autre possibilité est que la déplétion sodée pourrait changer la distribution de Rénine intra-rénale et ainsi favoriser les néphrons profonds de concentration.

L'absence d'action pressive pouvait s'expliquer par un effet purement local intra-rénal sans élévation suffisante de l'Angiotensine systémique pour avoir une action sur la tension artérielle. Les tests pratiqués chez l'homme ont tous consisté en une injection I.V. périphérique d'Angiotensine, ce qui explique l'effet hypertenseur retrouvé.

Del GRECO et VANDER ont du reste montré chez le chien que l'injection d'Angiotensine dans une artère rénale causait une réduction unilatérale du flux urinaire, sans effet sur la tension artérielle. VAVE a cependant montré que, chez le chien, le passage par la circulation pulmonaire était nécessaire pour la conversion d'Angiotensine I en Angiotensine II, active. Mais ceci a été infirmé par des études portant sur l'homme par OSBORNE et MAHLER.

Remarquons pourtant, comme réserve à ce qui précède, que les effets anti-diurétiques de l'Angiotensine n'ont été établis qu'au cours de son administration aiguë et brève et que ceux-ci pourraient être différents à longue échéance.

---

3 - LE CHLORPROPAMIDE

L'action anti-polyurique du Chlorpropamide fut découverte par hasard ches un patient porteur d'un diabète insipide, traité par erreur par cette drogue.

La rétrocession de la polyurie constatée par le sujet attira l'attention d'ARDUINO et FERRAZ qui décidèrent, en 1966, d'expérimenter le produit, à des doses

de 250 mg à 500 mg, dans trois autres cas de diabète insipide et dans deux cas de diabète insipide néphrogénique. Ils constatèrent dans les trois das de diabète insipide idiopathique une rétrocession durable de la diurèse avec une augmentation de l'osmolarité urinaire, mais le Chlorpropamide se révéla totalement dénué d'activité dans les cas de diabète insipide néphrogénique. Ce dernier fait fit suspecter une identité d'action avec l'A.D.H.

Les auteurs trouvèrent que plusieurs jours étaient nécessaires après l'arrêt de la médication pour que la diurèse revint à ses valeurs initiales.

MEINDERS, TOUBER et de VRIES confirmèrent ces faits par l'étude de 7 cas, et depuis, de nombreux auteurs ont expérimenté le produit.

L'action est relativement lente et n'atteint son maxinjn que vers le troisième jour, et persiste plusieurs jours. Ceci peut s'expliquer par la longue demi-vie du produit dont on peut retrouver des taux appréciables dans le sang trois semaines après l'arrêt du traitement.

L'activité anti-polyurique est propre au Chlorpropamide et ne se retrouve pas avec d'autres sulfamides hypoglycémiants de même série ou d'autres sulfamidés anti-infectieux. Le Chlorpropamide possède une action anti-polyurique puissante allant jusqu'à un état d'anti-diurèse du même type que celui dû à l'hypersecrétion d'A.D.H.

Une épreuve de ROBINSON pratiquée chez certains malades (études du Professeur GILBERT-DREYFUS, Mme DELZANT, SEBAOUN, MALINSKY) a toujours montré une opsiurie, la clearance de l'eau libre restant négative ou très légèrement positive. La réduction de la diurèse ne commence qu'au cours de la deuxième heure après l'injection intra-veineuse de 250mg de Chlorpropamide, et le débit urinaire ne devient inférieur à 2ml/mn qu'au cours de la 5ème heure. Cette cinétique diffère grandement de celle de la Post-Hypophyse qui agit très rapidement (effets nets au bout d'une demi-heure).

Le mécanisme d'action semble n'avoir aucun rapport avec l'effet hypoglycémiant. Par ailleurs, il ne parait pas vraisemblable que le Chlorpropamide agisse directement sur l'élaboration ou la libération d'A.D.H. puisqu'il agit dans les diabètes insipides familiaux avec agénésie des noyaux hypothalamiques. De plus, BRICAIRE et collaborateurs, ont montré que l'éthanol, qui inhibe la secrétion d'A.D.H. au niveau des noyaux supra-optiques, n'empêchait pas le Chlorpropamide d'exercer son action anti-diurétique.

Une action inhibitrice sur l'inactivation de l'A.D.H. circulante semble également exclue, puisque la drogue est active dans des cas où les noyaux hypothalamiques semblent absents ou détruits.

Il parait donc bien plus probable que le Chlorpropamide agisse par un mécanisme rénal direct, analogue à celui de l'A.D.H. Aucune modification significative de la filtration glomérulaire n'est observée. Seules les clearances d'eau libre sont négatives. L'anti-diurèse due au Chlorpropamide est inhibée par l'acide éthacrynique qui annule par ailleurs l'action de l'A.D.H. sur la concentration des urines.

Peut-être le Chlorpropamide agit-il par l'intermédiaire de l'A.M.P. cyclique, soit en augmentant sa synthèse, en activant l'adnylcyclase, soit en diminuant sa destruction en inhibant la phosphodiastérase, mais des travaux récents portant sur les variations de la perméabilité osmotique de la vessie de crapaud ne semblent pas en faveur de cette hypothèse (WENDZA). Le Chlorpropamide agirait avant l'intervention de l'A.M.P. cyclique, et seulement en présence de faibles concentrations d'A.D.H. Mais cette hypothèse ne semble guère vérifiée en pratique par l'expérience clinique, puisque le Chlorpropamide agit dans des cas où il semble que les noyaux hypothalamiques soient brutalement détruits.

La posologie varie entre 250mg et 500mg; il est dangereux de dépasser cette dose car le Chlorpropamide est puissamment hypoglycémiant. Les effets de la médication ne semblent pas diminuer avec le temps.

L'efficacité est bonne avec une réduction satisfaisante de la diurèse. L'action est supérieure à celle des diurétiques. L'administration se faisant per os est commode.

Cependant, le Chlorpropamide n'agit pas ou très mal sur les potomanies.

Les effets SECONDAIRES ne sont pas négligeables et dominés par les risques d'hypoglycémie. Les premiers auteurs ayant rapporté l'action anti-diurétique du Chlorpropamide n'ont fait part d'aucun accident, bien qu'utilisant des doses souvent supérieures à 500mg par 24 heures. Par la suite cependant, de nombreux malaises furent retrouvés, et même plusieurs comas graves. Ces accidents surviennent avec plus de fréquence chez les vieillards et les insuffisants anté-hypophysaires. Il est donc tout à fait déconseillé dans ces cas de prescrire le Chlorpropamide, comme en général chez tout malade porteur d'un déficit du système hyperglycémiant.

Diverses manifestations ont pu être par ailleurs observées lors de l'emploi du Chlorpropamide, tant dans son utilisation dans le diabète insipide que dans le diabète sucré :

- éruptions cutanées
- troubles dyspeptiques, ictères
- modification de la vision et du goût
- augmentation de l'appétit et obésité par augmentation de la secrétion d'insuline.

Le Chlorpropamide possède de plus un effet antabuse chez certains malades, qui peut les amener à interrompre la thérapeutique.

Signalons enfin que dernièrement a été publié dans les "Annals of Internal medecine" un cas d'hyponatrémie due à un traitement par le Chlorpropamide au cours d'un diabète sucré, tableau ressemblant à l'arrêt du Diabinèse.

4 - LES BIGUANIDES

KATSUKI et ITO remarquèrent en 1966 l'activité anti-diurétique de la metformine chez un malade porteur d'un diabète sucré, et étudièrent ensuite cet effet dans onze cas de diabète insipide. Ils constatèrent une réduction de la diurèse de 30% dans cinq cas de diabète insipide idiopathique. Il n'y eut aucun résultat dans deux cas de diabète insipide accompagnant des crâniopharyngiomes; un cas de diabète insipide néphrogénique ne modifia pas non plus sa diurèse. L'action anti-diurétique était retardée, se manifestant à son maximum au bout de plusieurs jours pour disparaître lentement après l'arrêt de la drogue.

Dans un cas, la thérapeutique dut être interrompue rapidement à cause d'une diarrhée sévère. Aucune réaction hypoglycémique ne fut observée. KATSUKI et ITO, pensant que les diabètes insipides idiopathiques pouvaient s'expliquer par une inactivation accélérée d'A.D.H. au niveau du foie et des reins, émirent l'hypothèse d'une éventuelle action des Biguanides par une inhibition de cette inactivation.

En pratique, les Biguanides sont d'une efficacité douteuse et très incomplète. Ils pourraient avoir un intérêt dans leur association avec un diurétique sulfamidé.

5 - LE TEGRETOL

Le 5 Carbamyl-5H-dibenzo-azépine est un anti-épileptique qui a été secondairement employé dans les névralgies faciales. BRAUMHOFER et ZICHA furent les premiers en 1966 à rapporter l'action de ce corps sur les polyurodipsies (4 cas). Cet effet est propre au Tegretol, et n'est pas retrouvé avec d'autres anti-épileptiques. FRAHM et SMEJKAL rapportèrent en 1969 trente autres cas de diabète insipide idiopathique et vingt-cinq après hypophysectomie.

La diurèse était réduite en moyenne à 2 litres par jour avec des doses de 400 à 600 mg de Tegretol par jour.

La mesure de l'activité d'A.D.H. sérique fut mesurée dans 12 cas. Avant le traitement, elle était nulle; après traitement par le Tégretol, elle atteignait 3,5 à 12 unités/ml.

Il semble donc que l'effet anti-diurétique du Tegretol soit dû à une augmentation de l'activité A.D.H. du sérum par un processus encore inconnu.

Les effets secondaires sont minimes :

- malaises passagers et subjectifs, troubles vestibulaires et oculaires
- des dermatoses allergiques ont été rencontrées ainsi que des leucopénies.

Communication personnelle : Mme DELZANT a traité 4 polyurodipsies par le Tegretol avec des résultats satisfaisants.

6 - L'ATROMID ou LIPAVLON

Tout dernièrement, J-L de GENNES a fait une communication à l'Académie des Sciences sur l'activité anti-diurétique du clofibrate. Cet effet fut découvert par hasard chez une malade porteuse d'un diabète insipide associé à un hypopituitarisme antérieur et accessoirement d'une petite hypercholestérolémie pour laquelle fut entreprise une thérapeutique par l'Atromid. La malade remarqua alors une diminution de ses besoins en hormone anti-diurétique jusqu'à suppression totale des injections.

Deux autres malades furent ensuite traités par le Lipavlon avec le même résultat, avec des doses de 1,50g par jour en trois prises de 500mg matin,

midi et soir. Une diurèse de 2 litres par jour a été ainsi obtenue avec, dans un cas, un recul de deux ans.

Des études pratiquées sur 4 sujets normaux subissant une charge en eau, ne montrèrent par contre pas d'action évidente du Clofibrate sur la négativation de la clearance de l'eau libre qui resta positive dans tous les cas. Ce fait semble prouver que l'Atromid ne possède pas d'action anti-diurétique sur le rein suffisante pour exposer à l'intoxication par l'eau.

L'action anti-diurétique semble durable, sans phénomène d'échappement puisqu'une malade a été traitée pendant deux ans et deux autres pendant plusieurs mois avec toujours la même efficacité.

Les effets secondaires paraissent inexistants puisque le Lipavlon a fait la preuve de son innocuité dans le traitement des hypercholestérolémies. Il est recommandé cependant de prendre garde en cas de traitement anti-coagulant à son action potentialisatrice sur celui-ci. Par ailleurs, HESS a rapporté chez le rat des hépatomégalies qui n'ont pas été retrouvées chez l'homme.

7 - LE DECONDITIONNEMENT

Devant tout syndrome polyurodipsique, un essai de restriction hydrique volontaire sera pratiqué.

Dans les potomanies, il s'agit là évidemment du traitement idéal. Mais s'il est facile de pratiquer une épreuve de restriction limitée dans le temps, comme test diagnostique, et si dans ces conditions l'on n'observe aucune souffrance du malade, sans déshydratation, par contre il est problématique dans la plupart des cas de prolonger cette épreuve dans un but thérapeutique.

Le déconditionnement est toujours difficile et doit être patient et obstiné, et doit s'appuyer sur l'aide d'un psychothérapeute, étant donné le fond psychiatrique toujours très particulier de ces malades.

L'utilisation de Placebo est très souvent d'une grande utilité. Si cela s'avère nécessaire, une thérapeutique anti-diurétique pourra être associée au départ pour être diminuée progressivement jusqu'à arrêt total, à condition bien entendu d'employer une thérapeutique autre que l'hormonothérapie substitutive.

Dans les diabètes insipides, le déconditionnement ne sera jamais inutile non plus, car il permet souvent d'éliminer une part de potomanie qui se trouve presque constamment associée à la maladie.

La multiplication des produits actifs actuellement et l'ignorance où l'on se trouve quant à leur mode d'action amène à se demander s'il s'agit de thérapeutiques réellement spécifiques et s'ils n'agissent pas en fait souvent par un effet de placebo ayant alors l'avantage de ne pas induire de diabète insipide.

ANALYSE DES TRAITEMENTS

43 dossiers ont été retenus comme utilisables :

- Dans 15 cas les diurétiques thiazidiques ont été utilisés :

- Dans 12 cas ils ont été administrés seuls ou associés à un régime sans sel

. dans 7 cas, les résultats ont été satisfaisants avec une réduction de la polyurie inférieure ou égale à 3 litres par jour, ce qui est parfaitement compatible avec une activité sociale normale.

. dans 5 cas, les résultats ont été très incomplets avec persistance d'une diurèse au-dessus de 4 à 5 litres par jour.

Dans deux de ces derniers cas, de plus, a été constaté un épuisement rapide de la thérapeutique obligeant à passer à un autre diurétique dont l'action a été également éphémère.

Aucun trouble électrolytique n'a été observé.

- Chez 3 malades, a été utilisée l'association dérivés thiazidiques (3 jours par semaine) et Aldactone (4 comprimés par jour, 3 jours par semaine).

L'efficacité a été très bonne dans 2 cas et un peu moins dans le troisième.

Aucun trouble électrolytique n'a été constaté.

- Dans deux cas, l'Aldactone seule a été utilisée avec une bonne efficacité et sans qu'une hyperkaliémie survienne.

- L'acide éthacrynique a été employé une fois avec un résultat médiocre.

Dans tous ces cas, la clearance de l'eau libre est restée positive et l'osmolarité urinaire est restée faible.

- Le DIABINESE a été utilisé dans 14 cas à des doses variant de 1/2 comprimé par jour à 2 comprimés (125mg à 500mg).

Dans 9 cas, la diurèse s'est trouvée abaissée à 1 litre, ou tout au moins à un volume inférieur à 3 litres par jour.

Dans 5 cas, elle s'étageait entre 3 et 4 litres par jour. La densité urinaire se trouvait augmentée.

La clearance de l'eau libre était soit négative, soit légèrement positive.

L'action anti-diurétique s'est montrée durable.

Dans 3 cas des manifestations hypoglycémiques ont été observées ; dans deux de ces cas, les malaises étaient graves, allant jusqu'à la perte de connaissance chez un seul malade (il s'agissait de deux patients traités par deux comprimés de Diabinèse). Dans un autre cas, des manifestations lipothymiques ont été observées au début du traitement, disparaissant par la suite.

Il n'y a pas eu d'effet antabuse.

- Le TEGRETOL a été employé dans un cas, amenant la diurèse à 3 litres. Mais l'effet s'est épuisé en quelques mois. Il faut préciser cependant qu'il existait chez ce malade une potomanie surajoutée à un diabète insipide familial.

- Le DECONDITIONNEMENT a réussi dans 7 cas :

Il s'est appuyé soit sur un traitement psychiatrique médicamenteux (deux cas), soit sur des placebo (trois cas), soit sur l'association à des diurétiques.

Dans tous les autres cas, un essai de déconditionnement a été un échec.

- La POST-HYPOPHYSE :

30 malades avaient reçu une hormonothérapie substitutive avant leur hospitalisation dans le Service.

. La Post-Hypophyse en injections intra-musculaires, dans sa forme simple ou sous forme de Tannate de Vasopressine a obtenu une bonne réduction de la diurèse dans 6 cas, et l'efficacité est restée très médiocre ou nulle dans 5 cas.

Chez deux malades ainsi traités, des malaises ont été constatés et chez deux autres des abcès à répétition.

. La poudre de Post-Hypophyse en prises a donné d'excellents résultats sur la diurèse dans 8 cas et de très mauvais résultats ou un épuisement dans 9 cas.

Dans 4 de ces 17 cas, des réactions d'intolérance ont pu être observées surtout à type de rhinites.

- La thérapeutique substitutive a été conservée chez 5 malades :

. 2 par prises nasales avec une bonne efficacité et sans inconvénients.

. 1 par 5 unités par jour de Post-Hypophyse sous-cutanée avec une bonne efficacité.

. Post-Hypophyse Polyvidone I.M. à raison de 1,5 cm^3/24 h. avec une bonne efficacité. Le risque de thésaurismose n'a pu être exploré vu l'insuffisance du recul.

. Tannate de Vasopressine : avec une équilibration difficile et une tendance à l'hyponatrémie.

PROPOSITIONS PERSONNELLES

Avant d'entreprendre un geste thérapeutique, il est évidemment capital d'avoir tout tenté pour établir un diagnostic précis et les épreuves classiques seront systématiquement pratiquées dans ce but.

La conduite à tenir sera différente suivant que le malade a déjà été traité ou non.

- SI AUCUNE ETIOLOGIE N'EST EVIDENTE ET SI UN TRAITEMENT ANTERIEUR A ETE PRATIQUE, il est d'abord nécessaire d'interrompre celui-ci une quinzaine de jours avant de pratiquer les épreuves, afin d'obtenir des résultats aussi peu faussés que possible.

Si les épreuves sont alors pathologiques, il ne faut pas se hâter de porter un diagnostic rapide de diabète insipide idiopathique, car il peut s'agir d'un diabète insipide induit ou d'un diabète insipide transitoire (s'il existe des circonstances déclenchantes).

Le geste à éviter est dans tous les cas la reprise d'une hormonothérapie substitutive sous peine de voir se pérenniser une simple polyurodipsie d'origine potomaniaque ayant entraîné secondairement une mise au repos des centres hypothalamiques, probablement réversible. L'attitude la plus logique est donc de tenter un déconditionnememt dans un premier temps, sans toutefois se faire trop d'illusions sur son éventuelle réussite chez ces sujets au fond psychique souvent très perturbé et aggravé par leur maladie (car les polyurodipsies créent une situation de dépendance envers l'eau, une insomnie et une gêne sociale génératrices de troubles psychiques par elles-mêmes).

Dans cette tentative, l'emploi de placebo sera d'un grand secours.

Mais bien souvent, cela ne s'avère pas suffisant. C'est alors l'indication d'un traitement par les médicaments anti-diurétiques de la pharmacopée.

Suivant l'état du malade, les signes associés, son âge, l'on choisira entre les diurétiques, le Chlorpropamide, et depuis peu le Tégretol et l'Atromid.

Donc, s'il s'agit d'un sujet jeune, sans insuffisance ante-hypophysaire, rénale ou hépatique, capable de comprendre ce que peut être le risque d'hypoglycémie et de reconnaître les signes précurseurs d'un malaise, il est alors tout à fait justifié d'employer le Chlorpropamide car son efficacité semble remarquable et durable. Un régime sans alcool sera prescrit.

Si, au contraire, il s'agit d'un sujet débilité ou d'un niveau intellectuel médiocre, il est préférable de ne pas courir le risque d'une hypoglycémie grave, risque absolument non justifié dans le cas d'une polyurodipsie.

Les doses ne devraient pas dépasser 1 comprimé et demi de Diabinèse (cp à 250mg). En tous cas, au-dessus de deux comprimés par jour, l'action n'est guère meilleure, et par contre, les risques d'hypoglycémie deviennent importants.

Les diurétiques, le Tégretol ou l'Atromid seront donc employés s'il est contre indiqué d'utiliser le Diabinèse. Le problème des diurétiques n'est pas tant dans leur efficacité incomplète (car un sujet qui urine trois litres par jour peut avoir une vie sociale tout à fait normale) que celui de l'épuisement fréquemment constaté de leur effet. Mais, dans ce cas, il est toujours temps de passer à une autre thérapeutique.

Un ionogramme devra être pratiqué de temps en temps afin de détecter d'éventuels troubles électrolytiques.

On aura grand intérêt à associer un diurétique sulfamidé à l'Aldactone, car les effets sur la kaliémie se compensent et l'efficacité est renforcée. Par exemple, l'on pourra utiliser 3 comprimés par jour pendant 3 à 4 jours de Diurilix et 4 comprimés d'Aldactone pendant 3 jours par semaine.

L'Atromid pourra être utilisé à doses de 3 fois 500mg par jour et le Tegretol à la dose de 400 à 600mg par jour.

- ST LES EPREUVES SONT NORMALES, cela ne prouve pas pour autant qu'il s'agit d'une potomanie car des troubles de la soif primitifs peuvent être dus à une lésion organique lésant les centres de la soif.

Bien entendu, dans ces cas, le déconditionnement sera tenté avec plus de succès que dans la catégorie précédente, surtout à longue échéance avec traitement par placebo, diurétiques ou diabinèse diminués progressivement jusqu'à arrêt total (au bout d'une période atteignant parfois 6 mois ou un an). Mais, parfois l'arrêt de la médication sera impossible, la soif et la diurèse reprenant aussitôt. Il sera alors nécessaire de bien surveiller le malade dans la crainte de la découverte d'une éventuelle lésion organique muette au début. Le traitement sera par ailleurs continué sous surveillance du ionogramme s'il s'agit de diurétiques (et associé à des prises de potassium en sirop sauf s'il s'agit d'Aldactone), et sous surveillance de la glycémie si le diabinèse a été choisi. Surtout, il faudra éviter l'emploi de la Post-hypophyse qui entraînerait un diabète insipide induit.

- Si le malade arrive VIERGE DE TOUTE THERAPEUTIQUE, l'attitude dépendra des circonstances étiologiques.

- S'il existe une lésion organique tumorale ou infectieuse, il faut bien entendu traiter la cause tout en étant conscient que dans le cas d'une tumeur hypophysaire par exemple le diabète insipide se trouvera en général plutôt aggravé par l'intervention, tout au moins dans les suites immédiates.

Là encore, il y aurait intérêt à éviter l'emploi de la Post-hypophyse car le diabète insipide peut n'être que transitoire. Cependant, la période post-opératoire pose des problèmes difficiles à résoudre car la prise d'un composé oral est impossible, et par ailleurs, l'équilibre hydro-électrolytique est précaire (d'autant plus qu'il peut s'associer des troubles de la soif avec adipsie neurogène) et que le sujet est débilité.

L'emploi du Diabinèse intra-veineux semble donc dangereux à la fois par le risque d'hypoglycémie et par le risque de rétention d'eau avec hyponatrémie. Les pertes d'eau devront être compensées strictement et l'on se basera sur la courbe d'urines pour établir la quantité d'eau à administrer (le sujet étant susceptible de tomber dans un état de déshydratation gravissime avec hypernatrémie). Le plus simple dans ces cas est d'utiliser la Post-Hypophyse non pas sous forme retard, car

il est impossible de prévoir à l'avance les besoins du malade, mais sous forme simple en sous-cutanée ou en intra-musculaire ou en solution aqueuse dans la perfusion à la dose de 5 à 20 unités par jour suivant la diurèse. Par la suite, on pourra tenter de passer à une autre thérapeutique par voie buccale.

N otons qu'en cas d'insuffisance ante-hypophysaire associée, la polyurodipsie est masquée et que le traitement anti-diurétique ne devient souvent nécessaire que lors de la correction substitutive de cette insuffisance. L'équilibration posera alors en général des problèmes difficiles.

- En cas de traumatisme crânien, il faudra proscrire la Post-hypophyse car c'est dans cette catégorie de sujets que l'on trouve le plus de récupération avec normalisation des tests lorsqu'ils étaient perturbés au départ (cas n° 37 et 38 de nos observations). C'est donc là encore l'indication des diurétiques, du Tégretol ou de l'Atromid et bien sûr d'un déconditionnement attentif.

- S'il s'agit d'un diabète insipide idiopathique avec épreuves perturbées, il faudra dans l'avenir bien surveiller le malade afin de détecter des signes pouvant orienter vers une tumeur ou une autre étiologie. Un essai de déconditionnement aura de toute façon l'avantage d'éliminer une éventuelle composante potomaniaque surajoutée. Puis, l'on discutera le traitement par des composés oraux ou par la Post-hypophyse qui pourtant ne devrait être utilisée qu'après plusieurs mois de déconditionnement et de traitement par voie buccale, afin de laisser toutes ses chances au malade. Si la thérapeutique par la Post-hypophyse finit par être utilisée (si toutes les autres médications se révèlent insuffisamment efficaces), la forme choisie sera de préférence la Lysine Vasopressine en prises nasales (mais elle n'est pas encore commercialisée en France) qui semble donner nettement moins d'inconvénients que les autres préparations.

C O N C L U S I O N S

Quarante trois observations de polyurodipsies, de la Clinique Endocrinologique du Professeur GILBERT-DREYFUS, ont été sélectionnées après un bref rappel de la physiologie de l'hormone anti-diurétique, des mécanismes de dilution et de concentration des urines et de la classification généralement admise des syndromes polyurodipsiques.

Nous avons exposé les diverses thérapeutiques actuellement proposées avec leur mécanisme d'action, des déductions personnelles sont tirées de l'analyse des observations.

L'attention est attirée sur la possibilité de guérison de certains syndromes polyurodipsiques et sur les inconvénients qu'il y a donc à traiter ces malades par une hormonothérapie substitutive qui risque d'entretenir la maladie.

Vu, le Président de Thèse :

Professeur Gilbert DREYFUS

Vu, le Doyen de la Faculté :

Professeur G. BROUET

Vu et Permis d'Imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris

G. MALLET

B I B L I O G R A P H I E

1 - BRICAIRE, BRIOT, BATRINOS, MOUKTAR et BAILLET.

L'A.D.H. Notions actuelles de physiologie et de physiopathologie. Pathologie, biologie, 1961, pp. 1920-1952.

2 - COGGINS and LEAF.

Diabetes Insipidus.
American Journ. of Medecine 1967, 42, p. 807.

3 - LABADIE P.

La régulation volémique.
Revue du Praticien, 1er nov. 1969, pp. 4099-4110.

4 - PELEROL P.

Le diabète insipide.
Corse Méditerranée Médicale, mai 68.

5 - UTIGER R.

Diabetes Insipidus.
JAMA 207, 1969, pp. 1699-1703.

6 - VEIN et SOLOVIEVA.

Pathogenetic mechanisms of diabetes insipidus and the problems of its' therapy.
Probl. Endokrinal Gormonoterap, 15, n° 3, 1969.

7 - WAKIN.

Reassessement of the Source mode and locus of action of antidiuretic hormone.
American. Journ. of Med. 1967, 42, p. 394.

8 - WILLIAMS.

The book of endocrinology 1968.

9 - DELAPORTE

Contribution à l'étude du diabète insipide à propos de 8 observations anatomo-cliniques ayant comporté l'étude anatomique des formations hypothalamo-hypophysaires.
Thèse PARIS, 1968.

10 - CRAWFORD and KENNEDY

A comparaison of the effects of adrenalectomy and of Chlorothiazide in experimental diabetes insipidus.
Journ. Endocrinal., 22, p 77-86, mars 61.

11 - CRAWFORD and KENNEDY

Treatment of diabetes insipidus with hydrochlorothiazide.
LANCET 1969, I, p 866.

12 - DIES F. et coll.

Treatment of diabetes insipidus with orally administered compounds.
Clin. Pharmac. Ther., 4, sept-oct. 1963.

13 - FERRARIO e NATANGELO

I Saluretici et la Clorpropamide nella terapia del diabete insipido.
L'Ospedale Maggiore (di Milano) vol. LXIII, fasc.8, 1968, pp 804-820.

14 - EARLEY and ORLOFF

The mechanism of anti-diuresis associated with the administration of hydrochlorothiazide to patients with vasopressin-resistant diabetes insipidus.
Journ. Clin. Invest. 41, nov.62, pp 1988-1997.

15 - GAYER J.

Therapie des diabetes insipidus mit salidiuretika.
Dtsch Med. Wschr. 89, n° 47, 1964.

16 - GILBERT-DREYFUS, SEBAOUN J. et DELZANT G.

Réflexions sur la conduite diagnostique et thérapeutique à tenir actuellement en face d'une polyurodipsie insipide.
Journées Médicales de BROUSSAIS 1967, p 51.

17 - GILLENWATER J.Y.

Antidiuretic properties of chlorothiazide in Diabetes Insipidus Dogs.
Met. Clin. Exp. 14, n° 4, 1965, pp 539-558.

18 - GOLDBERG M.

Reponse of renal diluting sites to saline loading in man.
Journ. Clin. Invest. 45, n° 6, 1966.

19 - BROWN D-M, REYNOLDS J-W

The use and mode of action of ethacrynic acid in nephrogenic diabetes insipidus.
Pediatrics 37, 1966, pp 447-455.

20 - GOLDBERG M.

Effects of Ethacrynic acid of renal diluting and concentration mechanisms.
Journ. Clin. Invest., 1964, 43, p 201.

21 - KOWARSKI A., BERANT

Antidiuretic properties of Aldolactone in diabetes insipidus.
Bull. of John Hopk Hosp., 1966, 119, n°6, p 413.

22 - SPERBER R-J

Ethacrynic acid in pathological fluid retention.
JAMA 1963, 191, p 703.

23 - TORETTI J. and ZANZI I.

Intravenous furosemide in diabetes insipidus.
Met. Clin. and Exp., 1967, 16, n° 6, p 532.

24 - RADO J.

Furosemide Antidiuresis.
LANCET, sept. 67, p 568.

25 - RADO J., BORBELYL, BANOS C.

Action of furosemide and thiazide.
LANCET, août 67, p 465.

26 - BROWN and CHINN

Antidiuresis in diabetes insipidus.
LANCET Jeune 1969, 1, 1/55.

27 - LAMBIE A. and ROBSON J.S.

Mechanism of thiazide antidiuresis.

28 - RAMOS G., RIVERA A., PENA J. and DIEST

Mechanism of the antidiuretic effect of saluretic drugs.
Clin. Pharm. Therap. 8, 1967, pp 557-565.

29 - BROWN and CHINN

Renin and Angiotensin as a mechanism of diuretic induced anti-diuresis in diabetes insipidus.
LANCET, fév. 1969, 1, p 237.

30 - BROWN and CHINN

Renin and Angiotensin as a mechanism of diuretic induced anti-diuresis in diabetes insipidus.
Acquisitions médicales récentes de BROUSSAIS, 1969.

31 - DECOURT J., Mme LANGER et ROUFFY J.

Le diabète insipide induit chez des potomanes. Guérison par déconditionnement.
Revue Franç. Endocr. Clin., 1964, 5, p 209.

32 - BARLTROP D.

Diabetes insipidus treated with synthetic lysine vasopressin.
LANCET 1963, 2, pp 276-78.

33 - DELBARRE F.

Thésaurismose "artificielle" par polyvinyl pyrrolidone.
Bull. Soc. Med. Hôp. de PARIS, 1964, 113, n°3, p 243.

34 - DINGMAN J-F.

Treatment of diabetes insipidus : synthetic lysine vasopressin nasal solution.
Journ. of Clin. Endocr. and Met. 1964, 246, p 550.

35 - DUPONT A., LACHAPELLE J-M.

Dermite due à un dépôt médicamenteux au cours d'un traitement du diabète insipide.
Bull. Soc. Franç. Derm., 1964, 71, p 508.

36 - HARTEMANN P.

Utilisation de la lysine vasopressine en nébulisation dans le diabète insipide.
Revue des C.H.U. 1969, 2, pp 25-28.

37 - ARDUINO F., FERRAZ et RODRIGUEZ

Antidiuretic action of Chlorpropamide in idiopathic diabetes insipidus.
Journ. Clin. Endocr. 1966, 25, p 1325.

38 - BRICAIRE H., SALTIEL J., SCHAISON G. et VALCKE J-C.

Traitement du diabète insipide par le Chlorpropamide.
Soc. d'Endocr. de Marseille, 11 mai 68.

39 - GILBERT-DREYFUS, SEBAOUN J., Mme DELZANT G. et MALINSKY M.

Un an d'expérience du Chlorpropamide dans le traitement du diabète insipide.
Soc. Endocr. de Marseille - 11 mai 68.

40 - HOCKEN A.G. et LONGSON D.

Reduction of free water clearance by Chlorpropamide.
Brit. Med. Journ. 1968, 1, p 355.

41 - KATSUKI S. et MITSUO L.

Antidiuretic effect of biguanides.
LANCET 1966, 11, p 530.

42 - LINDEMAN

Severe hypoglycemia caused by chlorpropamide.
Diabetes, 1960, 9, p 110.

43 - MEINDERS A., TOUBER J-L et de VRIES L.A.

Chlorpropamide treatment in diabetes insipidus.
LANCET 1967, 9, p 544.

44 - REFORZO

Antidiuretic effect of Chlorpropamide.
Journ. Clin. Endocr. 1968, 28, p 332.

45 - SCHAISON G. et GILBERT-DREYFUS

Traitement du diabète insipide par le Chlorpropamide.
La Presse Médicale, 17.1.70., p 101.

46 - FRYSHOV I.

Chlorpropamide treatment in diabetes insipidus.
Acta Med. Scandinavica - 183, 1968, p 397.

47 - REVILLE

Le traitement du diabète insipide par le Chlorpropamide.
Soc. Med. de Strasbourg, le 26.10.68.

48 - KUMAR

Chlorpropamide in diabetes insipidus.
LANCET, mars 69, p 577.

49 - BRAUNHOFER et L. ZICHA

Le tégretol ouvre-t-il des possibilités thérapeutiques nouvelles en neurologie et en endocrinologie ?
Med. Welt. (Stutthart) 1966, 36, pp 1875-1880.

50 - FRAHM H.

Antidiuretic effect of an anticonvulsant drug (Tegretol).
Acta Endocrin. - Suppl. 138, 1969, p 240.

51 - GAYER J.

Die therapie des diabetes insipidus.
Ther. Gegen. 104, 1965, p 1136.

52 - VEIN, SOLOVIEVA

Pathogenetic mechanisms of diabetes insipidus and the problems of its' therapy.
Probl. Endocr. Gormonoterap. 15, 1969, pp 42-48.

53 - de GENNES J-L.

Première démonstration de l'activité anti-diurétique, pharmacologique et thérapeutique du Clofibrate (Atromid S dans le diabète insipide pitresso-sensible.
Communication à l'Académie des Sciences, janvier 1970.